

ÉTUDE STATISTIQUE DE QUELQUES ASPECTS DES DYSPROTÉINÉMIES

(à propos de 362 observations)

Travail de la Clinique Médicale C
du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon
de l'Institut Pasteur de Lyon

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 12 mai 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BÉTUEL Hervé

né le 12 Août 1928 à Vacoas - ILE MAURICE

Imprimerie BASCOU FRÈRES
42, rue Sala - LYON

—
1964

**ÉTUDE STATISTIQUE DE QUELQUES ASPECTS
DES DYSPROTÉINÉMIES**

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964

N° 71

ÉTUDE STATISTIQUE DE QUELQUES ASPECTS DES DYSPROTÉINÉMIES

(à propos de 362 observations)

Travail de la Clinique Médicale C
du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon
de l'Institut Pasteur de Lyon

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 12 mai 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BÉTUEL Hervé

né le 12 Août 1928 à Vacoas - ILE MAURICE

Imprimerie BASCOU FRERES
42, rue Sala - LYON

—
1964

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire : M. J. LÉPINE, Membre de l'Institut. - M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen : M. J.-F. CIER. MM. M. LEVRAT, L. REVOL, Assesseurs.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

MM.			
CIBERT	Clinique urologique.	DARGENT	Clinique carcinologique.
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique	GUICHARD	Anatomie pathologique.
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.	GIRARD Paul	Pathologie générale et expérim.
		LATARJET	Anatomie.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.	PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.	GIRARD Marcel	Thérapeutique.
P.-RAVAULT	Clinique médicale B.	VACHON	Pathologie médicale.
FROMENT	Clinique et prophyl. cardio-vasc.	GALY	Physio-pathol. des voies respirat.
CROIZAT	Clinique médicale C.	PAPILLON	Radiologie.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.	JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.	GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
REVOL	Pharmacie galénique.	MONNET	Bactériologie.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.	BANSSILLON	Physiol. et pathol. obstétricales.
PIGRAUD	Clinique obstétricale.	CHATONNET	Physiologie B.
BOURRET	Médecine du travail.	GUINET Paul	Clinique endocrinologique.
LEVRAT	Clinique médicale A.	TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopéd.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et soc.	FREIDEL Charles	Clinique stomatologique.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.	MARION J.	Clin. de chirur. et d'orthop. infantiles
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.	DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique.
BADINAND	Chimie analytique pharmacent.		Histologie et embryologie.
DREVON	Pharmacie chim. et pharmacologie	DUMONT Louis	Chimie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.	PERROT	Physiologie A.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exot.	CIER J.F.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.	PERRIN J.	Clinique de chirurgie cardiaque.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.		Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.	MICHAUD Pierre	Biologie médic. et pharmacodyn.
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie.	X....	
CREYSEL	Cliniq. traumatolog. des membres.	X....	

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Phys. nucléaire appliq. à la méd.	LACROIX	Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.
BERTOYE	Bactériologie.	LECUIRE	Neuro-chirurgie.
MANSUY	Neuro-chirurgie.	REVOL Louis	Médecine générale.
COLLET	Chimie générale et pharmacent.	GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
SARROUY	Clinique de pédiatrie.	CIER André	Pharmacie chimiq. et pharmaco
LIARAS	Clinique chirurg. Propédeutique.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN	Parasitologie.	FEROLDI	Anatomie pathologique.
		MORET Robert	Physique biologique.

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS TITULAIRES

CREYSEL Roger	Chimie biologique.	DE MOURGUES F.	Stomatologie.
THIVOLET Jean	Hygiène.	NAUSSAC	Maladies infectieuses
GARIN Jean-Paul	Parasitologie.	REBOUILLAT	Chirurgie générale.
PINET	Electro-radiologie.	ROMAGNY	Pédiatrie.
ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie.	DELAHAYE J.P.	Médecine générale.
DE SOLLIERS	Chimie analytique.	DELEUZE R.	Anesthésiologie.
TOLOT François	Médecine du travail.	GIRAUD M.	Electrorad. diagn. et thérapeut.
DESPIERRES C.	Médecine générale.	MICHEL	Anesthésiologie.
GUYOTAT Jean	Neuro-psychiatrie.	FRANÇOIS René	Pédiatrie et puériculture.
DESCÔTES J.	Chirurgie générale.	MICHOULIER	Chirurgie générale.
JOUVET	Pathologie expérimentale.	COLOMB Daniel	Dermatologie.
PEYRIN	Physique biologique.	LAMBERT	Médecine générale.
TOMMASI	Anatomie pathologique.	FRIES	Médecine générale.
BUFFARD	Electro-radiologie.	GILLY	Pédiatrie.
LEJEUNE	Médecine génér. et thérapeutique		

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

DUROUX Emile	Anatomie.	MALLEIN René	Chimie analytique.
BRETTE René	Thérapeutique.	RIFPAT Georges.	Hygiène.
BOUCHET Alain	Anatomie.	FAUCON	Biologie méd. et pharmacodynam.
FAVRE-GILLY J.	Hématologie.	FLANDROIS	Physiologie.
GIROD	Histologie et embryologie.	VIALIER-RAYNARD	Bactériologie.
GRAS Jean	Chimie biologique.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

BURTHIAULT R.	Obstétrique.	ALLÈGRE G.	Neuro-chirurgie.
GIGNOUX Marcel	Oto-rhino-laryngologie.	CHASSARD J.-L.	Electro-radiologie.
GUILLEMIN G.	Chirurgie générale.	FAYSSÉ Robert	Orthopédie.
J. DE BEAUJEU	Chirurgie générale.	GAILLARD Jean	Oto-rhino-laryngologie.
MARION Pierre	Chirurgie générale.	GARDE A.	Médecine générale.
PLAUCHU Marcel	Médecine générale.	HUGONNIER R.	Ophtalmologie.
PONT Maurice	Médecine générale.	KALB J.-Claude	Pneumo-phthisiologie.
SAUTOT Jean	Chirurgie générale.	LARBRE François	Médecine générale.
TRAEGER Jules	Médecine générale.	MARET Gilbert	Chirurgie générale.
VIGNON G.	Médecine générale.	MORNEX René	Médecine générale.
BONAMOUR G.	Ophtalmologie.	NORMAND Jean	Médecine générale.
COLIN Marcel	Médecine légale.	PERRIN André	Médecine générale.
DE MOURGUES G.	Chirurgie générale.	BETHENOD	Pédiatrie et puériculture.
DEVIC Michel	Médecine générale.	DUMAS P.	Stomatologie.
DUMONT Martial	Obstétrique.	GARMIER	Obstétrique.
DURAND Louis	Urologie.	NOËL Gilbert	Médecine générale.
FRANCILLON J.	Chirurgie générale.	ROBERT	Médecine générale.
SAUBIER Eugène	Chirurgie générale.	SCHNEPP	Orthopédie.
SCHOTT Bernard	Neuro-psychiatrie.		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. P. CROIZAT, *Président* ;
L. REVOL, R. CREYSEL, J. FAVRE-GILLY, P. MOREL, *assesseurs*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS





A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR PIERRE CROIZAT

*Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Lyon
Directeur de l'Institut Pasteur de Lyon*

Au cours des six mois passés dans son Service, nous avons appris à respecter l'attitude bienveillante qu'il témoigne à tous ses malades. Nous tenons à le remercier de l'appui efficace qu'il a su nous apporter en toutes circonstances dans notre carrière débutante en Hématologie.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS REVOL

Directeur du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon

Vous n'êtes pas seulement pour nous le Patron, vous êtes surtout le Maître que l'on admire pour son savoir, que l'on estime pour ses qualités humaines, le Maître à qui va notre profonde gratitude pour nous avoir initié à l'Hématologie. Vous êtes aussi celui qui nous a encouragé et poussé vers la recherche. Autant de motifs de reconnaissance, autant de raisons d'être fier de la confiance que vous nous témoignez.

Vos qualités de bâtisseur, vos dons d'organisation ont fait de vous le pionnier de la transfusion sanguine à Lyon ; c'est pour nous un plaisir de collaborer à cette œuvre que vous avez créée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROGER CREYSSEL

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse, sujet qui vous est cher et que vous cherchez à approfondir par tous vos efforts quotidiens. Nous avons appris à apprécier votre dynamisme et votre esprit analytique. Nous tenons à vous remercier de vos conseils et de votre aide soutenue dans la réalisation de ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN FAVRE-GILLY

Nous avons appris à le connaître dans cette maison d'Hémophiles de Montain, où nous avons pu apprécier son dévouement et la finesse de son esprit. Son humour souriant et sa grande courtoisie nous ont toujours enchanté.

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE MOREL

Il a acquis notre admiration, non seulement pour ses grandes connaissances en cytologie, mais aussi pour la compétence qu'il déploie en anthropologie. Nous le remercions de nous avoir guidé dans ce travail par son esprit lucide et sa clarté d'exposition.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PLAUCHU

Il fut notre premier Maître en Médecine ;
son enseignement vivant est toujours
présent à notre esprit.

MONSIEUR LE DOCTEUR MATHIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR PEYCELON

MONSIEUR LE PROFESSEUR WERTHEIMER

MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUINET

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR REVOL

A NOS MAITRES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
(Laboratoire d'Hygiène)

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOHIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIVOLET

A NOS MAITRES A LA FACULTÉ DES SCIENCES

BIOCHIMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHOPIN

MADemoisELLE D. GAUTHERON

CHIMIE ORGANIQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DREUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COLONGE

INSTITUT DE GÉOLOGIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIRET

Il nous a initié à la Paléontologie. Nous ne l'oublions pas.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DAVID

Il nous a révélé un monde nouveau ; comment le remercier de cet enrichissement ? Il nous a séduit par la qualité de son enseignement où l'humour n'est jamais absent.

MONSIEUR G. DEMARCQ

Il a toujours su nous accueillir avec une grande bienveillance ; nous envisageons avec plaisir de collaborer avec lui.

Nous leur devons beaucoup.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. JOUVENCEAUX

Il nous a beaucoup appris en Immuno-Hématologie. Son travail méthodique et sa profonde droiture nous ont beaucoup marqué.

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. FRANÇOIS

Il symbolise pour nous l'esprit scientifique. Nous tenons son amitié en haute estime.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Y. MANUEL

Puisse notre collaboration en biochimie s'étendre sur de nombreuses années. Nous n'oublions pas ses conseils généreux et son esprit enthousiaste.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. SITE

Sa compétence en matière de statistiques nous a été particulièrement précieuse.

AUX MÉDECINS, AUX CHEFS DE SERVICE, AU PERSONNEL
du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon et de Beynost

AU PERSONNEL DE NOTRE LABORATOIRE
au C.T.S., à Beynost

A MADEMOISELLE M.-J. BALLEFIN,
Bibliothécaire au Centre de Transfusion

Sa collaboration efficace nous a beaucoup aidé.

A TOUS NOS AMIS

PLAN

CHAPITRE PREMIER

I. <i>Descriptions des techniques utilisées :</i>	
Biochimiques	21
Hématologiques (cytologie, coagulation)	24
II. <i>Matériel d'étude</i>	25

CHAPITRE II.

I. <i>Classification des dysprotéinémies :</i>	
A. Primitives	30
B. Réactionnelles	32
II. <i>Nature immunochimique</i>	32
III. <i>Répartition de l'âge et du sexe dans les dysprotéinémies</i>	37

CHAPITRE III.

LÉSIONS OSSEUSES. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

I. <i>Syndrôme douloureux</i>	43
II. <i>Manifestations neurologiques :</i>	
1. Lésions médullaires	47
2. Système nerveux central	50
3. Zona	51
III. <i>Lésions radiologiques</i>	53

CHAPITRE IV.

MANIFESTATIONS SANGUINES

I. *Aspects hématologiques :*

— Anémie	61
— Anémie et survie	64
— Cytologie médullaire :	
Aspect quantitatif	67
Aspect qualitatif	70
— La lignée plasmocytaire	71
— Caractères généraux des plasmocytes anormaux	76
— Fonction des plasmocytes	78

II. *Troubles de l'hémostase :*

— Fréquence	86
— Nature des troubles	90
— Pathogénie des anomalies observées	103

CHAPITRE V.

ASPECTS BIOCHIMIQUES

<i>Protéinurie</i>	105
<i>Cholestérolémie</i>	112
<i>Mobilité sérique des paraprotéines</i>	112
<i>Mobilité urinaire des paraprotéines</i>	119
<i>Comparaison entre la mobilité sérique et urinaire</i>	123
CONCLUSION	124
BIBLIOGRAPHIE	129

CHAPITRE PREMIER

I. TECHNIQUES UTILISÉES

A. TECHNIQUES BIOCHIMIQUES

1. *Electrophorèse.*

Nous avons utilisé concurremment l'électrophorèse libre, l'électrophorèse sur papier, l'électrophorèse en gel d'amidon et l'immunoélectrophorèse.

a) *L'Electrophorèse libre* : elle a été pratiquée en utilisant l'appareil « Fokal F » (Strubin et C¹^e, Bâle), en tampon véronal de pH 8,6, de force ionique 0,1, sous une tension de 250 volts, avec une intensité de 20 mA à +2°. Durée d'expérience : 6 000 à 7 000 secondes. Les mobilités des consituants ont été déterminées dans chaque cas et sont exprimées en $\text{cm}^2 \text{ volt}^{-1} \text{ sec}^{-1} 10^{-5}$.

b) *L'Electrophorèse sur papier* : les tracés ont été effectués selon la technique de Grassmann en tampon de Durrum, pH 8,6, force ionique 0,05. L'appareillage utilisé a été, soit l'Elphor H, de Bender et Hobein, soit, plus récemment, la cuve décrite par GROULADE qui donne des résultats d'une constance remarquable. Le papier employé est, soit le papier Schleicher et Schull 2043 A, soit le papier Whatman n° 1. Durée de passage du courant : six heures.

Les bandes sont colorées à l'amido-Schwartz 10 B, la décoloration s'effectuant dans des bains d'alcool méthylique acidifié par 10 % d'acide acétique. Les bandes ont été ensuite photométrées avec l'enregistreur d'extinction Zeiss.

c) *L'Electrophorèse en gel d'amidon* : le support est constitué par un gel d'amidon partiellement hydrolysé (Connaught Medical Reserach Laboratory, Toronto). La fabrication du gel

est réalisée suivant la méthode de SMITHIES, modifiée par FINE. Le tampon utilisé a été le tampon soude-acide borique de pH 8,4. Les cuves utilisées sont des cuves à pont dont la conception est due à MANUEL (Thèse, 1961). Le temps de migration est de quinze à dix-huit heures dans un champ électrique correspondant à une différence de potentiel aux bornes du générateur de 100 à 110 volts, suivant la résistance des gels. Après fixation à l'acide acétique à 5 %, les gels sont fendus dans le sens de l'épaisseur et colorés à l'amido-Schwartz 10 B. Après décoloration, les gels sont photographiés.

d) *L'Immuno-électrophorèse* : nous avons utilisé une semi-micro-méthode, intermédiaire entre celle de GRABAR et WILLIAMS et celle de SCHEIDEGGER, en utilisant une gélose en tampon véronal 0,05 M, placée dans un champ électrique de 4/cm pendant un temps de migration de deux heures environ.

La migration a été suivie en « marquant » préalablement l'albumine avec du bleu Chicago (solution à 1 %). 40 ml de gélose (à 1,5 %) sont coulés sur une plaque de verre de 22×10 cm ; ces plaques permettent de pratiquer 14 immuno-électrophorèses en série, ce qui, outre l'avantage de la rapidité, facilite l'étude des diverses fractions par rapport aux différents échantillons.

Les immuns-sérums. De façon habituelle, nous avons employé un sérum de cheval antisérum humain provenant de l'Institut Pasteur (n° 223+224). D'autre part, au Centre de Transfusion Sanguine de Lyon à Beynost, nous avons immunisé des lapins vis-à-vis de sérums de paraprotéïnémies humaines. Les sérums provenaient de malades atteints de gamma-myélomes, de bêta-myélomes, de maladies de Waldenström ; certains sujets comprenaient, outre la paraprotéine, un constituant de Bence-Jones sérique. La technique suivante fut adoptée :

- Des lapins de 2 à 3 kg sont injectés par voie intrapéritonéale, avec un mélange constitué de trois parties d'Alginate de Na (à 4 %) et d'une partie de Cl_2Ca (1 %). Puis, on introduit, par la même voie, 1 ml de sérum humain, l'alginate jouant le rôle d'adjuvant.

- Après trois semaines, on injecte 0,5 ml de sérum humain par voie intrapéritonéale ; le lendemain et le jour suivant, on introduit, par voie intraveineuse, 0,5 ml du sérum humain, dilué dans une quantité égale de sérum physiologique.
- Après quinze jours environ, le sang du lapin est recueilli au moyen d'une ponction cardiaque de l'ordre de 40 ml à 50 ml. Nous avons pu répéter trois à quatre fois par an ces ponctions cardiaques chez le même animal, sans inconvénients, la proportion de décès étant de 4 % environ. La rétraction du caillot terminée, le sérum de lapin est centrifugé, séparé et additionné d'azohydrate de Na (à 1 ‰). Cet immun-sérum de lapin est utilisé brut en immuno-électrophorèse.

Si la teneur en anticorps antihumains s'avère comme étant insuffisante, l'animal est mis au repos pendant six semaines avant qu'une nouvelle série d'immunisations soit entreprise.

2. *Chromatographie sur DEAE.-cellulose.*

Certains sérums ont été étudiés par la technique de PETERSON et SOBER, modifiée par RICHARD (Thèse, 1963).

Le sérum est dialysé à $+4^{\circ}$ pendant vingt-quatre heures contre le tampon de départ : tampon phosphate 0,005 M à pH 8. Le léger précipité correspondant à 4 % du total des protéines de départ est placé sur la colonne avec le reste de l'échantillon à analyser.

La colonne chromatographique, préparée dans le tampon de départ, est longuement lavée avec celui-ci (0,005 M) avant de recevoir le sérum dialysé.

Les protéines, fixées sur la DEAE.-cellulose, sont éluées au moyen d'un tampon à gradient discontinu.

A la sortie de la colonne, le liquide est dirigé dans un spectrophotomètre enregistreur LKB et analysé par une longueur d'onde de 2645 Å. L'éluat est ensuite recueilli au moyen d'une fractionneuse automatique.

3. Ultracentrifugation.

Les ultracentrifugations ont été pratiquées, les unes par le Laboratoire du Pr WURMSER (Station Centrale d'Ultracentrifugation du C.N.R.S.), les autres par le Dr WIEDEMANN (Laboratoire Sandoz, Bâle). L'ultracentrifugeuse Spinco a été employée pour les tracés effectués en France, l'ultracentrifugeuse Supragyro pour ceux effectués en Suisse.

B. TECHNIQUES HÉMATOLOGIQUES

1. Cytologie.

La numération des hématies et des leucocytes a été effectuée dans la cellule de Thoma.

Les frottis ont été colorés par la coloration panoptique de MAY-GRUNWALD et GIEMSA.

2. Coagulation.

Les techniques dont nous faisons mention ont été minutieusement décrites par CROIZAT P., FAVRE-GILLY J. et THOUVEREZ J.-P. dans leur livre, *Hémostase et Coagulation* (Techniques usuelles), Editions de la Tourelle. Nous nous contenterons donc d'énumérer brièvement les techniques utilisées :

- *Le signe du lacet* fut recherché au pli du coude, la striction étant faite par le brassard d'un appareil à tension. Nous avons considéré comme un signe positif (+), l'apparition rapide de nombreuses pétéchies.
- *Temps de saignement* : il fut fait au lobule de l'oreille, en pratiquant une incision au vaccinostyle et en recueillant le sang toutes les trente secondes sur un papier buvard.
- *Numération des plaquettes* : celles-ci sont diluées dans une solution de chlorhydrate de cocaïne (FEISSLY et LUDIN) et numérées à l'hématimètre de Thoma.
- *Temps de coagulation* : il a été effectué selon la technique de LEE et WHITE. A la température du laboratoire, le

temps de coagulation *incipiens* est en moyenne de 6 minutes (± 2 minutes) et celui de la coagulation terminale de 12 minutes (± 2 minutes).

- *Temps de Howell* : il est pratiqué selon la technique habituelle ; le temps normal étant de 2 minutes trente secondes.
- *Test de tolérance à l'Héparine*. La technique de SOULIER et LE BOLLOCH a été suivie.
- *Thrombélastogramme* : il a été réalisé suivant la technique de HARTERT.
- *L'activité prothrombinique globale* a été mesurée selon la technique originale de QUICK.
- *Les dosages différentiels* de la prothrombine et de ses cofacteurs furent réalisés selon les techniques décrites par OWREN, KOLLER et SOULIER.
- *La consommation de la prothrombine* dans le sérum a été évaluée par la technique en deux temps de J.-P. SOULIER.
- *Activité plaquettaire du sérum* : le test proposé par ALAGILLE et SOULIER a été utilisé.
- *Le test de génération de thromboplastine (T.G.T.)* : ce test fut pratiqué selon la technique de BIGGS et DOUGLAS, modifiée par DUCKERT et KOLLER.
- *Temps de thrombine* : il a été fait suivant une technique personnelle exposée par CROIZAT, FAVRE-GILLY, THOUVEREZ.
- *Le fibrinogène* a été dosé par une méthode pondérale, selon la technique de GRAM, modifiée par GUILLAUMIN.

II. MATÉRIEL D'ÉTUDE

Notre travail, qui porte sur les dysprotéïnémies, groupe 419 cas qui ont été recueillis sur une période d'une dizaine d'années, s'étendant d'octobre 1953 à décembre 1962.

La provenance en est très diverse ; en effet, si la majorité de nos observations proviennent des Services Hospitaliers

de Lyon, et, en particulier, du Service d'Hématologie du Pr CROIZAT et du Pr REVOL, de nombreux cas, dans une période plus récente, nous sont parvenus des villes voisines.

Dans la mesure du possible, avant de rédiger le présent travail, nous nous sommes efforcé d'obtenir des renseignements détaillés concernant nos malades, non seulement sur le plan clinique, et sur l'évolution de la maladie, mais aussi sur le plan radiologique, hématologique et biochimique. Cette entreprise a pu être menée à bien grâce à l'amabilité et à l'obligeance des Chefs de Service des Hôpitaux de Lyon qui nous ont permis de consulter, sur place, les dossiers de leurs malades.

Les sérums provenant de l'extérieur étaient adressés dans le Service de Biochimie du Pr Ag. CREYSEL pour électrophorèse ; lors de la détection de la protéine anormale, nous avons écrit aux envoyeurs pour obtenir des renseignements cliniques sur le malade, et, si possible, un nouvel échantillon de sérum ou d'urine afin d'approfondir l'étude de la dysprotéïnémie en cause. Il nous fut même possible, dans certaines occasions, d'examiner les myélogrammes de quelques malades qui avaient été envoyés au Laboratoire de Cytologie du Dr P. MOREL (Institut Pasteur de Lyon) et de compléter ainsi nos données biochimiques par une étude cytologique.

Récemment, nous fûmes amené à rédiger un questionnaire pour un complément de renseignements concernant un certain nombre de nos malades. Grâce à la coopération des médecins des villes avoisinantes, nous pûmes mettre à jour de nombreuses fiches incomplètes.

Néanmoins, l'ensemble des renseignements obtenus est loin d'être homogène et complet. Nous avons dû abandonner un bon nombre de nos observations, soit par insuffisance de sérum, soit parce que le malade était décédé dans l'intervalle, ou bien encore parce qu'il nous fut impossible de rassembler des données cytologiques, radiologiques ou cliniques de valeurs suffisantes pour étayer le diagnostic établi d'après l'électrophorèse du sérum.

Nous tenons ainsi à remercier :

- *Dans les Services Hospitaliers de Lyon* : M. le Pr Ag. BONAMOUR (Hôpital de l'Antiquaille) ; M. le Pr CREYSSEL et le Dr RICARD (Clinique traumatologique) ; M. le Pr DECHAUME (Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale) ; M. le Dr DESPIERRES (Hôpital Jules-Courmont) ; M. le Pr FROMENT (Clinique cardiovasculaire) ; M. le Pr GIRARD (Hôpital de la Croix-Rousse) ; M. le Pr GUICHARD (Hôpital Edouard-Herriot) ; M. le Pr GUINET (Clinique endocrinologique) ; M. le Dr G. MADONNA (Hôpital Edouard-Herriot) ; M. le Pr PAUFIQUE (Clinique ophtalmologique) ; M. le Pr PAUPERT-RAVAULT et le Dr LEJEUNE (Clinique médicale B) ; M. le Dr POMMATEAU (Centre Léon-Bérard) ; M. le Dr G. RENDU (Service d'Hématologie, Hôpital Edouard-Herriot) ; M. le Pr THIERS et le Dr FAYOLLE (Clinique de Dermatologie) ; M. le Pr Ag. THIVOLET (Syphiligraphie, Hôpital de l'Antiquaille) ; M. le Pr Ag. THOLOT (Hôpital Jules-Courmont) ; M. le Dr TOURNAIRE (Hôpital Saint-Joseph) ; M. le Pr Ag. TRAEGER et le Dr B. FRANÇOIS (Service de Néphrologie) ; M. le Pr VACHON (Hôtel-Dieu) ; M. le Pr VIGNON (Hôpital des Charpennes).

Dans les villes avoisinantes :

- Le Pr Ag. GROULADE, de Grenoble, nous a considérablement aidé en nous faisant parvenir des sérums et des données cliniques sur les malades provenant des Hôpitaux de Grenoble ;
- M. le Dr FRAISSE, de Saint-Etienne, nous a communiqué des renseignements, non seulement sur ses malades, mais a facilité nos démarches auprès de ses confrères : MM. les Drs POTTON et MULLER ;
- Par ailleurs, nous tenons à exprimer notre gratitude à tous les médecins et pharmaciens qui nous ont apporté leur concours : M. le Dr ANGUÉLOFF (Chambéry) ;

M. le D^r BÉTOLLE (Toulon) ; M. le D^r BOSSON (Annemasse) ; M. le D^r BRESSAND (Roanne) ; M. le D^r BRETIN (Bourg) ; M^{me} le D^r CHAMPEL-DIOCHON (Valence) ; M. le D^r COLLARD (Montbrison) ; M. le P^r CORTET (Dijon) ; M. le D^r DHERS (Mâcon) ; Laboratoire DURAND (Montceau-les-Mines) ; M. le D^r ERZA (Montceau-les-Mines) ; M. le D^r EXBRAYAT (Annonay) ; M. le D^r FOURNIER (Montceau-les-Mines) ; M. le D^r GALLOIS (Mâcon) ; M. le D^r GUERRIER (Vienne) ; M. le D^r GONNET (Le Creusot) ; Laboratoire GOUTTEBARGE (Le Creusot) ; M. le D^r JOUD (Belley) ; M. le D^r LANÇON (Chambéry) ; M. le D^r LÉGER (Bourg) ; M. le D^r LESBROS (Avignon) ; M. le D^r MASSON (Romans) ; Laboratoire MEUNIER (Valence) ; M. le D^r NOEL (Chambéry) ; M. le D^r REYNAUD (Chambéry) ; M. le D^r SAINT-CYR (Bourg) ; M. le D^r SILBERMANN (Roanne) ; M^{me} le D^r TRÉVOUX (Annecy) ; M. le D^r TROCMÉ (Montceau-les-Mines).

CHAPITRE II

I. CLASSIFICATION DES DYSPROTEINÉMIES

Le terme « dysprotéinémie », tel qu'il a été appliqué aux 362 cas qui forment l'objet du présent travail, doit être considéré dans un cadre assez restreint et non au sens large du mot qui comprendrait alors toutes les perturbations qualitatives ou quantitatives portant sur un ou plusieurs des constituants du sérum humain.

Nous avons plutôt limité cette appellation aux dysprotéinémies primitives ou autonomes (FAUVERT, 1962), maladies du système réticulo-endothélial qui constituent le groupe essentiel de notre étude. Cette interprétation s'applique aux « paraprotéines » d'Apitz, non pas dans le sens initial de « protéines étrangères » au sérum normal et caractéristiques de certaines affections, appellation trop rigide qui a été contestée à la suite de travaux biochimiques modernes, mais plutôt dans le sens plus large de dysglobulinémies affectant le « système des gamma-globulines », tel qu'il est conçu par HEREMANS et qui englobe les globulines gamma, bêta₂A et bêta₂ Macroglobuline, l'anomalie portant sur la structure secondaire ou tertiaire des globulines.

Le terme paraprotéine doit être rapproché du sens « M-component » qui est appliqué par les auteurs anglo-saxons aux protéines anormales, sans rien préjuger de leur nature.

Un groupe plus restreint concerne les « dysprotéinémies réactionnelles » rencontrées dans des affections diverses qui se sont limitées pour nous aux cancers épithéliaux, aux cirrhoses et à la polyarthrite chronique évolutive.

A. DYSPROTÉINÉMIES PRIMITIVES

1. La part majeure revient aux paraprotéinémies gamma et bêta. L'anomalie responsable provient d'une déviation de la synthèse de ces globulines par prolifération plasmocytaire. Cette multiplication cellulaire aboutit à des désordres qui touchent divers systèmes : osseux, hématopoïétique, rénal, pour ne citer que les principaux, et constituent ainsi le *myélome multiple* dont seulement certains aspects seront envisagés au cours de cette étude.

2. Le deuxième type de dysprotéinémie est lié à des modifications portant sur l'une des fractions lourdes du sérum, la β_2 M globuline. A ce désordre biochimique fondamental, mis en évidence par PEDERSEN à l'ultracentrifugation, s'alliaient les troubles cliniques faits d'anémie, de baisse de l'état général, d'hypertrophie spléno-ganglionnaire, manifestations peu évocatrices qui avaient néanmoins attiré l'attention de WALDENSTRÖM en 1944, qu'il ira précisant les années suivantes jusqu'à leur conférer la nouvelle entité qui porte son nom.

La lésion fondamentale est liée ici à une prolifération du tissu réticulaire de la moelle osseuse et de ses dérivés (ZOLLINGER).

3. A côté de ces deux types majeurs de dysprotéinémies, il existe d'autres variétés pouvant survenir, soit :

a) au cours d'hémopathies aiguës.

Le cas le plus simple en est la *leucémie à plasmocytes*, qui se présente avec une plasmocytémie élevée, des signes généraux graves, une hépato-spléno-mégalie quasi constante, des signes bucco-pharyngés et des troubles hémorragiques : en somme, des manifestations cliniques qui éloignent cette affection du myélome multiple pour la rapprocher des *leucémies*.

Mais celles-ci d'ailleurs ne sont pas exemptes de perturbations sériques (CREYSSSEL et MOREL ; CREYSSSEL et FINE) ; nous avons groupé 2 cas où, à côté des désordres hématologiques typiques, s'associait une hypergammaglobulinémie : celle-ci

s'accompagnait d'une protéinurie de Bence-Jones dans un cas (obs. 24).

Les autres hémopathies aiguës que nous avons rassemblées sont moins habituelles et concernent :

- une myélose aleucémique (obs. 250),
- une réticulo-myélose (obs. 132),
- une hémopathie inclassable (obs. 407).

Les trois malades présentaient une hypergammaglobulinémie et les deux premiers une protéine de Bence-Jones urinaire.

b) Les hémopathies chroniques sont plus apparentées à la maladie de Waldenström, soit en raison de leur prolifération cellulaire lymphoïde, soit à cause de la constatation d'une β_2 M-globuline à l'immunoélectrophorèse ; nous avons rassemblé ainsi :

- 2 leucémies lymphoïdes chroniques,
- 2 réticulo-sarcomes,

qui alliaient une hypertrophie hépato-spléno-ganglionnaire à une perturbation quantitative et qualitative des éléments lympho-réticulaires et à la présence d'une macroglobulinémie (β_2 M).

c) Cas atypiques ou intermédiaires.

Nous réunissons dans ce cadre :

- 5 observations (111, 113, 122, 327, 399) ; ces malades avaient en commun la présence de cellules lympho-réticulaires dans la moelle, associée pour certains (obs. 111) à des troubles hémorragiques, et pour d'autres à une splénomégalie (obs. 327 et 399). Il n'y avait pas de macroglobulinémie, mais une dysglobulinémie portant dans un cas (obs. 111) sur les bêta₂-A-globulines et les autres cas sur les gamma-globulines ;
- 3 observations de malades (19, 99, 411) qui présentaient un myélome cliniquement évocateur, cytologiquement confirmé par l'aspect et le nombre (supérieur à 50 %) de plasmocytes médullaires. Néanmoins, l'anomalie

sérique se situait au niveau des β_2 M-globulines. Cette rare éventualité de myélome, avec macroglobulinémie, a été passée en revue par OLMER dans son récent ouvrage (1961).

B. DYSPROTÉINÉMIES RÉACTIONNELLES

1. *Dysprotéinémie des cancers épithéliaux.*

Si l'unité des précédents tableaux était réalisée par des perturbations portant sur les protéines du « système gamma » ou sur la β_2 M globuline et dont le point de départ semble bien consister en une prolifération plasmocytaire ou lymphoréticulaire, dans les épithéliomas, la diversité est extrême, non seulement par les manifestations cliniques propres à chaque localisation anatomique du cancer, mais aussi par les protéines atteintes qui peuvent relever de l'une des trois variétés du « système gamma » (11 cas), ou bien moins souvent (une fois) porter sur la macroglobuline (β_2 M).

2. *Polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.).*

Dans ce domaine, notre expérience reste limitée à un cas où nous ne pouvons que relever une augmentation de la β_2 M. L'élévation d'un constituant lourd sérique a déjà été notée d'ailleurs par FRANKLIN et coll. (1957) qui l'ont identifié au « facteur rhumatoïde ».

3. *Cirrhose.*

Nous avons rassemblé quelques cas où l'anomalie porte sur la β_2 A ou la β_2 M. Les travaux de BURTIN et HARTMANN (1957) ont montré la part qui revenait à la β_2 M.

II. NATURE IMMUNOCHIMIQUE DES DYSPROTÉINÉMIES

Le mérite principal revient à GRABAR, FAUVERT, BURTIN et HARTMANN (1956) d'avoir mis en évidence, par l'immuno-électrophorèse de 30 sérums myélomateux, des anomalies portant soit sur les constituants gamma, soit sur les consti-

tuants bêta ; en outre, ils démontraient dans certains sérums la présence de protéines de Bence-Jones sériques. HEREMANS, à qui l'on doit l'isolement de la β_2A -globuline, précisa les rapports de celle-ci avec certaines paraprotéines et proposa le terme de β_2A -myélome.

Nous avons suivi sa classification immunochimique des myélomes en :

- Myélomes gamma qui « dérivent exclusivement de l'antigène gamma »,
- Myélomes β_2A qui « contiennent l'antigène β_2A en quantité généralement prépondérante, et en outre des proportions variées de déterminants antigéniques spécifiquement gamma »,
- Myélomes à protéines de Bence-Jones « qui sont exclusivement constitués de déterminants antigéniques communs aux globulines gamma et β_2A , sans posséder aucun déterminant spécifique de ces protéines ». Les protéines de Bence-Jones sont connues pour leur faible poids moléculaire, de l'ordre de 40 000 : ce fait justifie leur nom de constituant micromoléculaire ou $\gamma\mu$.
- Les macroglobulines sériques du type β_2M ont été mises en évidence par les techniques combinées d'électrophorèse libre, d'électrophorèse sur papier, par immunoélectrophorèse et par l'électrophorèse en gel d'amidon. Rappelons que la β_2M -globuline ne se déplace pas dans ce dernier milieu, cette propriété étant remarquablement constante (FINE et CREYSEL, 1959).

Les mêmes critères immunochimiques ont été adoptés pour les autres dysprotéinémies (Tableau n° 1).

Nous avons ainsi obtenu :

— Gamma	173/358
— Bêta ₂ A	96/358
— $\gamma\mu$	37/358
— Bêta ₂ M	52/358
— 4 sérums immunologiquement inclassables.	

TABLEAU N° 1
CLASSIFICATION DES DYSPROTÉINÉMIES

	γ	β^2A	$\gamma\mu$	β^2M	Immunologiquement inclassables	TOTAL
Myélome	129	84	31	3		247
Myélome probable	17	3	1		2	23
Réticulo-lymphose. Maladies de Waldenström	4	1		44		49
Leucose à plasmocytes ..	2		1			3
Leucose aiguë	2					2
Réticulo myélose	1					1
Myélose aleucémique	1					1
Hémopathies inclassables.	1					1
Leucémie lymphoïde chronique				2	1	3
Réticulo-sarcome			1	1		2
Epithélioma	6	3	2	1		12
Rhumatisme.....				1	1	2
Divers - Renseignements insuffisants	10	5	1			16
TOTAL	173	96	37	52	4	362

Nous avons cherché s'il y avait une différence de la répartition des plasmocytomes, des hémopathies et des épithéliomas dans les catégories immunologiques γ , β^2A et $\gamma\mu$, les β^2 -Macroglobulines étant exclues. (Tableau n° 2).

— $\chi^2 = 3,216$,

— $P = 0,5$ pour 3 degrés de liberté.

Les valeurs données par le test χ^2 ne sont pas significatives.

TABLEAU N° 2

	γ	β_2A	$\gamma\mu$	TOTAL
Myélomes	149	87	32	268
Hémopathies	9	1	2	12
Epithéliomas	6	3	2	11
TOTAL	164	91	36	291

Durée de survie et types immunologiques.

De la même façon, nous avons cherché à voir s'il y avait une différence dans la durée d'évolution des sujets atteints de myélome par rapport à leur type immunochimique. Nous disposions ainsi de :

- Myélomes gamma : 46 cas, dont la durée d'évolution allait de 3 mois à 6 ans ;
- Myélomes β_2A : 30 cas pour une durée d'évolution s'étageant entre 3 mois et 6 ans ;
- Myélomes à protéines de B.J. : 12 cas dont la durée d'évolution variait entre 3 mois et 32 mois.

Les courbes ont été établies sur papier logarithmique en portant en ordonnée le nombre de cas et en abscisse la durée d'évolution. Le petit nombre d'individus examinés rend difficile l'interprétation des catégories entre elles ; néanmoins, on peut conclure qu'au bout de onze mois, il y a 50 % de survivants, quel que soit le type immunochimique en cause (fig. n° 1).

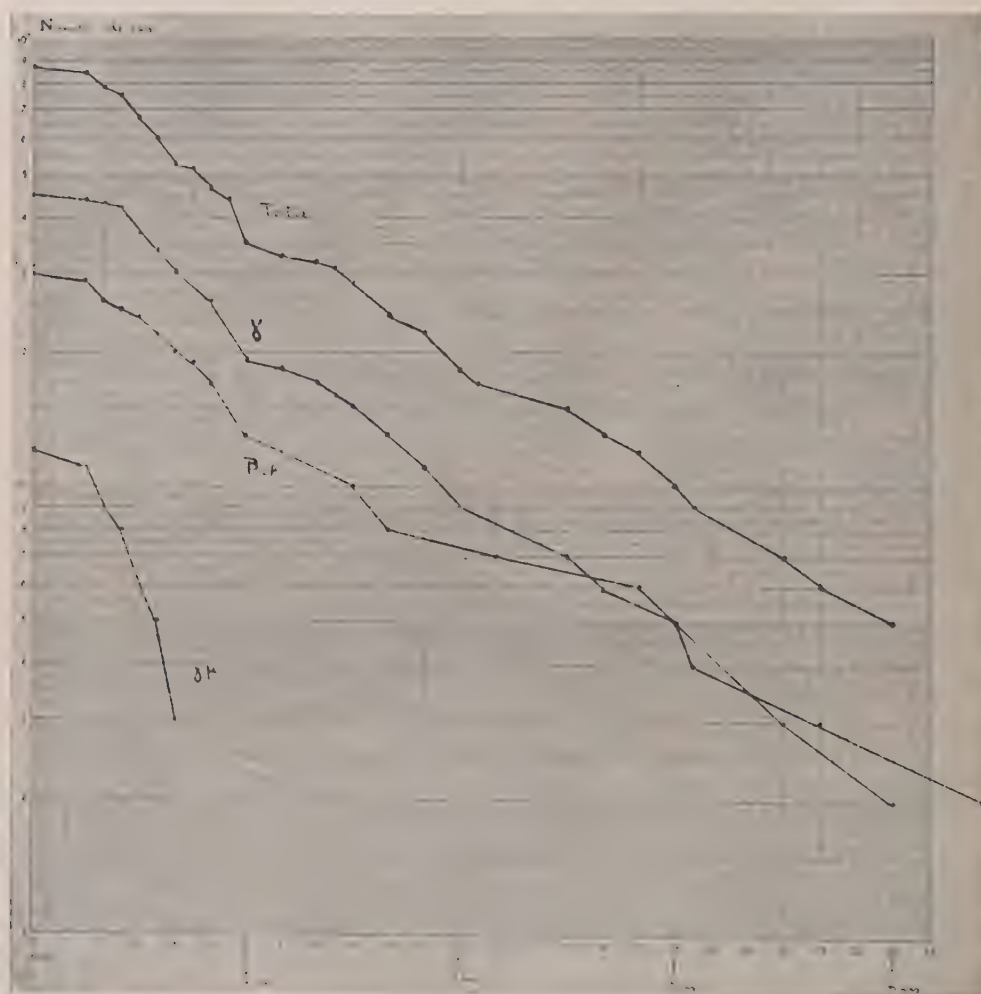


Fig. N° 1
Durée de Survie et Types Immunologiques du Myélome

CHAPITRE II

III. RÉPARTITION DE L'ÂGE ET DU SEXE DANS LES DYSPROTÉINÉMIES

En prenant pour base la composition d'une population normale, en l'occurrence celle de la population française au 1^{er} janvier 1962 (d'après une liste établie par le Ministère de la Santé), nous avons établi en pourcentage la répartition des hommes et des femmes par cinq tranches d'âge successives allant de 30 ans à 90 ans (Tableau n° 3).

TABLEAU N° 3

COMPOSITION EN POURCENTAGE DE LA POPULATION NORMALE
D'ÂGE INTÉRESSANT POUR LES DYSPROTÉINÉMIES
ET A LA PÉRIODE MOYENNE ÉTUDIÉE

Tranches d'âge	Hommes	Femmes	TOTAL	Hommes %
30-45	18	17,8	35,8	50,0 %
45-55	10,25	10,9	21,15	49,0 %
55-65	9,7	11	20,7	47,0 %
65-75	5,2	8,3	13,5	38,8 %
> 75.....	2,75	6,1	8,85	34,0 %
TOTAL.....	45,9	54,1	100	45,9 %

Cette fraction de la population a été choisie comme étant celle qui cadrerait avec la période moyenne d'âge étudiée dans les dysprotéinémies. Nous avons donc réparti 289 cas de dysprotéinémies qui s'étagaient de 31 à 89 ans, d'une part,

de façon analogue selon l'âge et le sexe, et, d'autre part, selon les catégories immunologiques auxquelles ils appartenaient.

— Gamma myélome	136 cas
— Bêta myélome	71 cas
— Myélome à protéines de B.J.	30 cas
— Maladie de Waldenström	52 cas

(Voir Tableau n° 4.)

TABEAU N° 4

Tranches d'âge	Hommes : 155 cas				Femmes : 134 cas				TOTAL
	γ	β^2A	$\gamma\mu$	β^2M	γ	β^2A	$\gamma\mu$	β^2M	
30-45	6	4	3	2	5	1	1	1	23
45-55	12	9	2	9	13	5	5	3	58
55-65	28	16	7	10	27	11	2	6	107
65-75	18	9	0	5	18	11	8	7	76
> 75	6	1	1	7	3	4	1	2	25
TOTAL	70	39	13	33	66	32	17	19	289

A. COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DES HOMMES DANS LA POPULATION GÉNÉRALE COMPARÉE A CELLE DE L'ÉCHANTILLON

La fréquence des *hommes* dans la population générale est plus faible à partir de 55 ans, alors que dans les dysprotéinémies la fréquence des hommes est plus forte. Il s'agit de savoir si cette différence est significative.

- On a examiné cette inégalité de répartition des hommes dans la population générale et dans l'échantillon, en supposant que le chiffre 0,459 établi pour la population générale représente une valeur exacte.
- On suppose que la distribution des hommes est gaussienne (ou normale).

— On calcule la fréquence des hommes de l'échantillon
 $155 : 289 = 0,5553 = p$

— On calcule la fréquence des femmes de l'échantillon
 $1 - 0,5553 = 0,4447 = q$

— On s'en sert pour calculer l'écart-type σ
 $p q = 0,2469$

$$\sigma = \sqrt{\frac{p q}{n}} = \sqrt{\frac{0,2469}{289}} = 0,02923$$

— La différence entre la fréquence des hommes de l'échantillon et celle de la population générale a pour valeur :
 $0,553 - 0,459 = 0,0963$

— A partir de cette valeur donnée, on calcule la valeur de « t » (différence exprimée en unités réduites) :

$$\frac{0,0963}{\sigma} = \frac{0,0963}{0,02923} = 3,29$$

En se reportant aux valeurs de la table de la loi normale, on voit que *cette différence est très hautement significative*.

La probabilité que la différence soit due au hasard est de :

$$\underline{\underline{P < 0,001}}$$

B. On a examiné par ailleurs si, pour l'échantillon envisagé dans son ensemble, il apparaissait une différence de fréquence dans la répartition des sexes dans les diverses catégories immunologiques. Pour ce faire, nous avons utilisé le critère χ^2 de Pearson, en comparant, dans un tableau de 2×2 , la fréquence d'une seule catégorie, les autres étant rassemblées.

Nous avons abouti à la notion qu'on pouvait mettre en évidence une différence significative entre la fréquence des hommes et celle des femmes, seulement dans le cadre des myélomes gamma.

— Hommes : 70/155 cas = 0,4516

— Femmes : 66/134 cas = 0,4928

La valeur donnée par le test χ^2 est significative : 4,7429 ($P < 0,05$).

OLMER considère que, pour l'ensemble des myélomes, cette prépondérance masculine est classique. Il rapporte les chiffres suivants :

GESCHIKTER et COPELAND	70 %
SCHNEIDER et MAZABRAUD	66 %

mais constate, néanmoins, que cette différence s'atténue dans les statistiques importantes, comme celle de LEBON, qui groupe 9 027 cas, avec 55,4 % de cas masculins.

Dans notre statistique, compte tenu de l'effectif de l'échantillon, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le pourcentage d'hommes et de femmes, ni dans les myélomes bêta, ni dans les myélomes à protéines de B. J., ni dans la maladie de Waldenström.

— *Myélomes β_2A* :

— Hommes : 39/155 cas	= 0,2516
— Femmes : 32/134 cas	= 0,2388
— χ^2	= 0,0635

La valeur n'est pas significative.

— *Myélomes $\gamma\mu$* :

— Hommes : 13/155 cas	= 0,0839
— Femmes : 17/134 cas	= 0,1269
— χ^2	= 1,4256

La valeur n'est pas significative.

— *Maladie de Waldenström* :

— Hommes : 33/155 cas	= 0,2129
— Femmes : 19/134 cas	= 0,1418
— χ^2	= 2,4719

La valeur n'est pas significative.

Ce résultat peut paraître surprenant alors que la majorité des statistiques publiées sur la maladie de Waldenström fait état de la prépondérance masculine. FERRIMANN et ANDERSON, FIÈRE, MICHON et surtout KAPPELER qui, en rassemblant des cas personnels et publiés, est arrivé au total de 70 hommes sur 111 cas de maladie de Waldenström. En réalité, nous ne

nions pas la prépondérance masculine, mais, telle qu'elle se présente dans notre étude, elle ne nous a pas paru statistiquement significative.

C. Etant donné les différences qui apparaissent dans la composition de la population suivant les âges, il pouvait être intéressant d'effectuer des comparaisons partielles qui seraient susceptibles de donner des renseignements plus complets.

a) Nous avons ainsi examiné la fréquence de la macroglobuline (β_2M) pour la totalité des cas, avant et après 65 ans.

Le résultat donné par le test χ^2 n'est pas significatif : $\chi^2 = 0,539$.

b) Il en est de même si on se limite seulement au groupe des hommes dans la maladie de Waldenström.

La valeur obtenue n'est pas significative : $\chi^2 = 0,409$.

c) Nous avons cherché s'il existait une différence de répartition des macroglobulines (β_2M) selon le sexe dans les deux groupes d'âge situés avant et après 65 ans.

La prédominance de l'un ou l'autre des sexes n'est pas significative :

— Avant 65 ans : $\chi^2 = 0,700$

— Après 65 ans : $\chi^2 = 1,2$

d) En ce qui est des myélomes gamma où une différence significative apparaissait dans la répartition des hommes et des femmes, nous avons examiné si cette inégalité de répartition entre les sexes se retrouvait dans les groupes situés avant et après 65 ans.

Cette fois, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative dans les échantillons considérés, probablement en raison de la diminution du nombre des effectifs analysés.

		HOMMES	FEMMES
		—	—
<i>Avant 65 ans</i> {	Myélomes gamma	46/91	45/91
	Myélomes non gamma .	62/97	35/97
	$\chi^2 = 2,60$: valeur non significative.		

	HOMMES	FEMMES
<i>Après 65 ans</i> {		
Myélomes gamma	24/45	21/45
Myélomes non gamma .	23/56	33/56
$\chi^2 = 1,01$: valeur non significative.		

e) On a aussi comparé la répartition des différents types immunologiques chez les hommes et chez les femmes pour deux groupes d'âge situés avant et après 65 ans. Là encore, on n'atteint pas le seuil significatif bien qu'on s'en approche chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Avant 65 ans : $\chi^2 = 3,6$ ($P = 0,30$ pour 3 degrés de liberté).

La valeur obtenue n'est pas significative.

Après 65 ans : $\chi^2 = 7,5$ ($P = 0,05$ à $0,10$ pour 3 degrés de liberté).

La valeur obtenue n'est pas significative.

En conclusion, il est évident qu'il existe des différences de pourcentage entre les quatre catégories immunologiques : γ , β_2A , $\gamma\mu$ et β_2M , qu'il existe une répartition inégale entre les hommes et les femmes, soit dans chacune des quatre variétés immunologiques, soit dans certains groupes d'âge, ou bien encore, que certaines tranches d'âge n'atteignent pas la même proportion dans chacune des classes immunologiques. Néanmoins, compte tenu de l'échantillon, ces différences s'atténuent et ne sont pas significatives par le test χ^2 . La seule donnée à retenir est la prédominance masculine dans les dysprotéinémies et dans les myélomes gamma.

CHAPITRE III

LÉSIONS OSSEUSES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

Sur les 362 dysprotéïnémies étudiées, nous en avons retenu 264 sur lesquelles nous possédions des documents radiographiques ou des renseignements suffisants pour permettre l'étude des lésions osseuses.

Ces malades ont été groupés en cinq catégories distinctes :

- Myélomes, eux-mêmes subdivisés en trois classes immunologiques :
 - gamma-myélome,
 - bêta-myélome,
 - type protéine de Bence-Jones ;
- Maladies de Waldenström ;
- Hémopathies : aiguës, chroniques (lymphomes malins) ;
- Epithéliomas ;
- Un groupe dont le diagnostic restait imprécis faute de documents cliniques ou cytologiques, mais dont nous possédions certains éléments, tels les radiographies et les électrophorèses.

I. DOULEURS

1. MYÉLOMES.

Ce symptôme fondamental a été trouvé dans 83,5 % des cas (Tableau n° 5), soit révélateur de la maladie, soit survenu au cours de l'évolution. Des fréquences analogues ou plus fortes ont été rapportées : 90 % (OSSERMANN), 92 % (CARSON), 90 % (DI GUGLIELMO), 86 % (BAYRD et HECK).

TABLEAU N° 5
SYNDROMES DOULOUREUX DANS LES DYSPROTÉINÉMIES

Type	Nombre de cas	Douleurs		Pas de douleurs	
		Nombre	%	Nombre	%
M γ	96	79	82,3 %	17	17,7 %
Y β^2A	64	53	82,9 %	11	17,1 %
E $\gamma\mu$	28	25	89,3 %	3	10,7 %
L					
O					
M					
E	188	157	83,5 %	31	16,5 %
S					
Maladies de Walden- ström (β^3M)	36	10	27,8 %	26	72,2 %
Hémopathies aiguës ..	8	4		4	
Lymphomes malins ...	7			7	
Epithéliomas	7	2		5	
Divers et inclassables ..	6	4		2	

Dans notre statistique, un pourcentage plus élevé est noté dans les myélomes à protéine de Bence-Jones (89,3 %) par rapport aux deux autres catégories gamma et bêta (82,3 % et 81,2 %). Il s'agissait, dans l'immense majorité des cas, de douleurs rachidiennes ou costales, beaucoup plus rarement de céphalées.

Il convient de noter que parmi ceux qui ne se plaignaient pas de manifestations douloureuses, un certain nombre était porteur de lésions osseuses radiologiques :

- 8 fois sur 17 dans les myélomes gamma ;
- 6 fois sur 11 dans les myélomes B_2A ;
- 2 fois sur 3 dans les myélomes $\gamma\mu$.

2. MALADIE DE WALDENSTRÖM.

Les douleurs ne sont plus au premier plan : sur 36 malades examinés, 10 (27,8 %), en présentèrent au cours de la maladie ; encore, faut-il souligner que parmi ces 10 malades, 2 étaient des myélomes avec une macroglobulinémie (B₂M) importante.

Sur les 26 sujets sans manifestations douloureuses, 2 néanmoins étaient porteurs de lésions radiologiques : l'un sous forme de géodes à l'extrémité supérieure du fémur et l'autre sous l'aspect de microgéodes de la voûte crânienne.

3. HÉMOPATHIES AIGUES.

Il s'agit d'un groupe englobant :

- 3 leucémies à plasmocytes ;
- 2 leucémies aiguës ;
- 1 réticulo-myélose ;
- 1 myélose aleucémique ;
- 1 hémopathie inclassable.

Le syndrome douloureux ne toucha que 2 leucoses aiguës et 2 des leucémies à plasmocytes.

4. LYMPHO-RÉTICULOSE ET RÉTICULO-SARCOME.

Chez ces sept malades, les douleurs osseuses ne furent pas signalées.

5. EPITHÉLIOMAS.

Chez les sept malades envisagés, deux se plaignaient de douleurs osseuses. Il s'agissait de deux sujets affectés d'un néoplasme de la prostate : l'un présentant une électrophorèse de type gamma-myélome (obs. 210) souffrait d'algies lombaires tenaces en rapport avec une lyse des vertèbres lombaires (L4 et L5) ; l'autre, avec protéines de Bence-Jones sériques (obs. 199), se plaignait de douleurs costales, et une ostéoporose importante du thorax et des lacunes crâniennes furent révélées à la radiographie.

Les cinq autres ne présentaient pas de douleurs osseuses, mais des douleurs viscérales propres à la localisation du cancer. Il s'agissait de :

- 1 cancer de la langue (obs. 82) ;
- 1 cancer du rectum (obs. 190) ;
- 3 cancers gastriques (obs. 192, 293, 317).

6. DIVERS, IMMUNOLOGIQUEMENT INCLASSABLES.

Des six malades en question, quatre accusèrent des douleurs osseuses. Dans deux cas, il s'agissait de malades avec une plasmocytose médullaire importante. Dans un autre cas, le malade avait des lacunes crâniennes et une moelle lymphoplasmocytaire. Quant au dernier cas (obs. 15), il s'agissait d'une polyarthrite chronique évolutive survenue chez une jeune fille de 21 ans.

L'unité du groupe était réalisée par la détection d'un pic étroit de gamma-globuline à l'électrophorèse. L'éloignement de certains malades, le manque de documents radiologiques, l'impossibilité de se procurer du sérum pour effectuer d'autres recherches biochimiques empêchent de les classer de façon formelle.

II. ATTEINTES NEUROLOGIQUES

1. MYÉLOMES.

Pour évaluer la proportion des atteintes neurologiques, nous avons confronté à la fois les documents radiologiques et les stigmates cliniques. Nous avons été ainsi amené à rejeter un bon nombre de dossiers où l'une ou l'autre de ces données nous semblait insuffisante. Dans la majorité des cas, l'atteinte neurologique est sous la dépendance d'une lésion osseuse qui en conditionne les manifestations cliniques. C'est pour cette raison que nous avons préféré englober les troubles neurologiques dans le cadre des atteintes osseuses par le processus myélomateux.

Sur un total de 197 cas retenus, nous relevons 43 fois des complications nerveuses, soit 21,8 %. Par contre, SNAPPER signale 40 % de lésions nerveuses sur 97 observations.

La moelle, comprimée par son enveloppe osseuse devenue fragile, demeure le terrain d'élection des atteintes nerveuses. L'atteinte du système nerveux central est plus rare en dépit des lacunes osseuses siégeant sur le crâne (OLMER) ; néanmoins là encore, une compression par tumeur jouerait le rôle principal. Peuvent intervenir aussi les lésions de la dure-mère par un processus infiltratif à partir des lésions osseuses voisines.

Il convient de signaler que l'infiltration plasmocytaire des tissus nerveux ou des cellules nerveuses de l'encéphale est rarissime. Quant au zona, nous ne pouvons que constater ses manifestations douloureuses non équivoques, sans établir de relation avec les destructions osseuses, costales le plus souvent.

Nos observations ont été groupées en six catégories selon l'atteinte neurologique envisagée (Tableau n° 6).

A. Lésions médullaires.

Celles-ci se manifestent soit par des sciaticques ou des radiculalgies, ou bien par un syndrome de compression avec paraplégie spasmodique. De toute façon, l'atteinte médullaire est de loin plus fréquente que l'atteinte du système nerveux central. La proportion de l'atteinte médullaire est à peu près la même dans les myélomes gamma et bêta (16,8 % et 15,9 %), alors qu'elle demeure faible dans les myélomes à protéines de Bence-Jones (7,4 %).

1. Un premier groupe comprend des malades présentant d'indiscutables sciaticques sous la dépendance de tassements osseux vertébraux visibles à la radiographie :

- 2 fois sur 8 dans les myélomes gamma ;
- 3 fois sur 4 dans les myélomes B₂A.

Les autres formes constituent un groupe mixte où voisinent :

- *des radiculalgies en ceinture* touchant divers territoires, accompagnées parfois d'abolition des réflexes rotuliens et liées à des pincements ou des tassements des vertèbres : 5 fois sur 8 dans les myélomes gamma ;

TABLEAU N° 6
ATTEINTE NEUROLOGIQUE DANS LES DYSPROTÉINÉMIES

Type	N O M B R E S	A T T E I N T S	%	MOELLE						SYSTÈME NERVEUX CENTRAL						ZONA	
				Sciatiques et radiculalgies		Compressions médullaires		Atteinte cérébrale				Nerfs crâniens					
								Troubles psychiques		Autres lésions		Nbre	%	Nbre	%		
				Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%						
				M Y E L L O M E S	101	26	25,7 %	8	7,9 %	9	8,9 %	4	3,9 %	2	1,9 %		
β ² A	69	15	21,7 %	4	5,8 %	7	10,1 %	1	1,4 %	1	1,4 %			2	2,9 %		
γ ¹²	27	2	7,4 %	1	3,7 %	1	3,7 %										
	197	43	21,8 %	13	6,6 %	17	8,6 %	5	2,5 %	3	1,5 %			5	2,5 %		
Maladies de Wal- denstrom « β ² M » ...	38	2	5,3 %							1				1			
Hémopathies aiguës	6	1				1											
Lymphomes malins .	7	1												1			
Epithéliomas.....																	
Divers et inclas- sables	9	1				1							1	1			

- *une atteinte des cordons postérieurs* (obs. 196) a été notée chez un homme de 62 ans, hospitalisé dans le Service du Pr GUICHARD. Il s'agit d'un bêta-myélome chez qui il existait une abolition des réflexes rotuliens et achilléens, ainsi qu'une hypotonie ; sur le plan subjectif, des crises douloureuses paroxystiques des membres inférieurs, sur un fond de douleur permanente avec crampes ;
- *une lésion de la corne antérieure* fut démontrée par un examen myographique dans un cas de myélome à protéines de Bence-Jones. Cet homme de 63 ans (obs. 46) se plaignait de douleurs osseuses et musculaires, signalait des fourmillements aux doigts. L'examen neurologique révéla une hypoesthésie des mains, une amyotrophie des deux loges thénar et du jambier antérieur. Les lésions osseuses, à type de décalcification, n'apparaissaient que sur la colonne vertébrale et les côtes. Par ailleurs, il existait une infiltration du tissu cellulaire sous-cutané aux membres inférieurs et la biopsie révéla des lésions péri-vasculaires d'amylose.

2. *L'atteinte médullaire par compression* révélée par des paraplégies reste du même ordre dans les gamma et les bêta-myélomes (8,9 % et 10,1 %). Les myélomes à protéines de Bence-Jones semblent moins atteints.

Sur les neuf myélomes gamma, il s'agissait dans 6 cas, de lésions par ostéolyse ou par tassement des vertèbres dorsales inférieures, dans 2 cas de destruction des vertèbres lombaires et dans 1 cas de syndrome de la queue de cheval (obs. 158). Il convient de noter, comme il est classique, qu'après laminectomie et le port d'un lombostat, ce dernier malade vit ses troubles sphinctériens régresser ; les réflexes se normalisèrent et les troubles de la sensibilité disparurent. Quatre mois plus tard, le malade subit de la cobaltothérapie lombosacrée ; malheureusement, une infection bronchique sévère emporta ce malade.

Chez les myélomes-bêta, nous trouvons, sur 7 cas :

- 3 fois des lésions des vertèbres dorsales inférieures ;
- 2 fois des lésions des vertèbres lombaires ;

- une fois, où existait une paraplégie indiscutable avec troubles sphinctériens, les données radiographiques ne furent pas précisées ;
- une fois, un syndrome de la queue de cheval (obs. 340) amélioré par radiothérapie et reprise du travail six mois plus tard. Ce malade est toujours en vie après trente mois d'évolution.

Quant au myélome de Bence-Jones, il se manifeste d'abord par une sciatique et, trois ans plus tard, par une paraplégie spasmodique avec tassement vertébral.

B. *Système nerveux central.*

Sur nos 197 myélomes, nous en relevons 8 cas (soit 4 %), dont 6 étaient des myélomes gamma et 2 des myélomes bêta. Nous n'avons pas trouvé de troubles de compressions par tumeur osseuse intracrânienne.

1. *Lésions diverses de l'encéphale.*

Nous avons relevé 2 cas dans les myélomes gamma. Il s'agit :

- d'un homme de 41 ans (obs. 297), sans lésion osseuse radiologique, dont le myélome fut révélé par un tableau d'hypertension intracrânienne, avec gros œdème papillaire sans signe de localisation. Le diagnostic fut confirmé par myélogramme et électrophorèse. Il apparut ultérieurement un syndrome hémorragique sans thrombopénie. L'hyperviscosité sanguine était remarquable. Anatomiquement, on constata une absence de toute infiltration plasmocytaire au niveau du système nerveux central et des méninges.

La deuxième observation (obs. 296) est celle d'une femme de 56 ans, chez qui une crise comitiale et une hémiplégie droite avec aphasie firent pratiquer un bilan. L'E.E.G. révéla des signes de souffrance temporale gauche, la radiologie un crâne floconneux, des vertèbres ostéoporotiques, le myélogramme 50 % de plasmocytes, et l'électrophorèse un tracé de gamma-myélome.

Le dernier cas (obs. 261) concerne un homme de 67 ans, atteint de bêta-myélome. Ce malade, hospitalisé dans le Service du Pr GUICHARD, souffrait de narcolepsie et de troubles semi-déméntiels. L'E.E.G. montra des lésions cérébrales diffuses. Radiologiquement, il existait un tassement de L1 et des lacunes crâniennes. Par ailleurs, il se superposait un déficit en facteur plaquettaire 3.

2. *Troubles psychiques.*

Nous entrons ici dans une pathologie plus mouvante et moins rigoureuse. La proportion en est un peu plus élevée dans les myélomes gamma que dans les myélomes bêta. Nous n'en avons pas rencontrés dans la protéinémie de Bence-Jones. Nous avons éliminé d'ailleurs des troubles psychiques et syndromes délirants qui étaient davantage imputables à un éthylisme ancien et qui préexistaient à la découverte du myélome. Nous avons gardé six sujets (4 myélomes gamma et 2 myélomes bêta) qui présentaient des symptômes divers à type de crises convulsives et de perte de connaissance avec E.E.G. normal (obs. 146), des accès d'hallucination ou des manifestations pseudo-bulbaires (obs. 405). Il est d'ailleurs difficile de discuter chaque cas en détail.

Nous croyons intéressant, néanmoins, de signaler un cas de coma par hyperprotéinémie tel qu'il est signalé par WURHMANN. Cette femme de 68 ans (obs. 28) fut amenée à l'hôpital comateuse. Elle souffrait d'une néphrite azotémique ancienne. L'importance de la protidémie (104 g $\text{g}/100$), constatée dans l'ionogramme pratiqué d'urgence, orienta les recherches et fit découvrir un bêta-myélome.

C. *Zona.*

Un pourcentage analogue de zona fut noté dans les myélomes gamma et bêta. Il s'agissait en général de zona intercostal, sauf dans un cas (obs. 263) où les troubles zostériens se localisèrent dans la région de la fesse et de la cuisse. La malade, femme de 62 ans, avait des lésions vertébrales sous forme de tassement de D10, D12, L2.

Les autres dysprotéinémies offrent un tableau moins varié.

2. MALADIE DE WALDENSTRÖM.

Nous avons retenu deux atteintes nerveuses sur 38 cas. Dans un cas, il s'agissait d'un zona intercostal gauche survenu au cours de la maladie.

L'autre cas, plus complexe (obs. 268), déjà publié par DHERS, GALLOIS et coll., décrit chez un homme de 52 ans, un tableau purement neurologique de méningo-encéphalite diffuse ; le point particulier réside dans le fait que le syndrome neurologique constitue la seule manifestation clinique de la dysprotéïnémie, contrairement à ce qui se passe dans la forme neurologique habituelle de la maladie de Waldenström. La présence de macroglobulines dans le liquide rachidien, prouvée à l'ultra-centrifugation, par l'immuno-électrophorèse et l'électrophorèse en gel d'amidon, semble plaider en faveur d'une localisation névraxique primitive des lésions.

3. HÉMOPATHIES AIGUES.

Sur les 6 cas examinés, nous relevons (obs. 403), chez une leucose à plasmocytes, un syndrome de compression médullaire avec tassement de D6, D7. La moelle était jeune, avec des hémocytoblastes, et le sang périphérique contenait 50 % de plasmocytes.

4. LYMPHORÉTICULOSE.

Il s'agit (obs. 327) d'un homme de 58 ans, atteint de lymphoréticulose avec splénomégalie qui présenta un zona intercostal gauche transitoire au cours de l'évolution.

5. IMMUNOLOGIQUEMENT INCLASSABLES.

Il s'agit d'un malade de 45 ans (obs. 32), dont la durée d'évolution fut de six ans, porteur de nombreuses lésions nerveuses :

- une paralysie de la 6^e paire des nerfs crâniens, la seule d'ailleurs relevée dans notre statistique ;
- une lyse de L2, responsable de sciatique droite ;

- une atteinte marquée de la colonne cervicale avec lésion importante de C5, C6, et destruction presque totale de C2. Le port d'une Minerve fut indispensable avant la mort survenue au milieu de douleurs atroces, dans un tableau de polynévrite.

III. LÉSIONS RADIOLOGIQUES

Nous avons distingué trois éventualités (Tableau n° 7) :

- la présence de lésions osseuses majeures ou évidentes ;
- la constatation de lésions mineures ou discrètes ;
- l'absence d'atteinte osseuse radiologique.

TABLEAU N° 7

LÉSIONS OSSEUSES RADIOLOGIQUES DANS LES DYSPROTÉINÉMIES

Type	Nbre	Lésions majeures ou évidentes		Lésions mineures discrètes		Pas d'atteinte osseuse	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
M Y É L O M E S							
γ	101	70	69,3 %	14	13,8 %	17	16,8 %
β ² A	69	51	74,0 %	11	16,0 %	7	10,0 %
γμ	27	20	74,0 %	5	18,5 %	2	7,5 %
	197	141	71,0 %	30	16,0 %	26	13,0 %
Maladies de Wal- denström	38	6	15,8 %	5	13,1 %	27	71,1 %
Hémopath. aiguës	6	1		2		3	
Lymphomes malins	7	1				6	
Epithéliomas	7	2				5	
Divers et inclas- sables immunolo- giquement	9	2		2		5	

I. MYÉLOMES.

En examinant les 197 cas rapportés dans les trois variétés immunologiques, nous trouvons 71 % (141 cas) de lésions majeures et 16 % (30 cas) de lésions mineures, soit 87 % des sujets atteints dans un ou plusieurs segments osseux.

A. AVEC ATTEINTE OSSEUSE.

Les lésions osseuses du myélome ont fait l'objet de nombreuses publications. Il n'est pas de notre propos d'en faire une étude critique, mais de dégager les points essentiels qui ressortent de notre statistique (Tableau n° 8).

Les myélomes-gamma offrent un pourcentage d'atteintes osseuses légèrement plus faibles que les autres catégories, myélomes-bêta et myélomes à protéines de Bence-Jones.

Dans les trois types immunologiques, nous avons retrouvé une destruction de l'os sous forme de géodes ou de lyse étendue. Les lacunes représentent la lésion radiologique la plus commune, siégeant en particulier sur la voûte crânienne ; les dimensions et le nombre en étaient très variables, la limite des lacunes restant nette, à l'« emporte-pièce », sans condensation périphérique. L'atteinte crânienne est à peu près la même dans les trois variétés de myélomes, quoique avec une fréquence moindre (76 %) dans les myélomes gamma, alors que l'on retrouve un chiffre de 80 % dans les autres types.

Dans les myélomes à protéines de Bence-Jones, tous les sujets atteints de lésions crâniennes présentaient des géodes ou des microgéodes crâniennes. Dans les myélomes gamma et dans les myélomes bêta, nous trouvons 6 % et 8 % d'atteintes crâniennes sans géodes, le crâne offrant alors un aspect ouaté et floconneux ; HEISER et SCHWARTZMANN signalent des aspects analogues.

— Le processus destructif dans la *région costale* réalise, soit des lacunes, soit un évidement de la corticale en ne laissant qu'un liseré périphérique, soit enfin des fractures. Le pourcentage d'atteintes était plus élevé dans les myélomes à protéines de Bence-Jones.

TABLEAU N° 8

LOCALISATION DES LÉSIONS OSSEUSES RADIOLOGIQUES

Type	Nbre	Crâne		Côtes		Clavicule Omoplate		Rachis		Bassin		Os longs		Fractures		Tumeurs	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
M Y É L O M E S	84	64	76 %	25	30 %	11 cl.	13 %	60	71 %	34	40 %	22	26 %	15	17,8 %	5	6 %
						1 om.											
	62	50	80,6 %	16	25,8 %	12	14 %	42	67,5 %	20	32 %	19	30,6 %	7	11 %	3	5 %
						6 cl.	10 %										
	25	20	80 %	12	48 %	9	14,5 %	17	68 %	11	44 %	7	28 %	2	8 %		
4 cl.						16 %											
Maladies de Wal- denström (β ³ M)...	11	7	63 %	1	9 %	1	9 %	3	27 %	4	36 %	5 2 0 courts	45 % 18 %	1	9 %		
Hémopathies aiguës.	3	1		1				1		2							
Lymphomes malins.	1			1		1											
Epithéliomas.....	2	2		1		1		1		2		1					
Divers	4	3						1		1				1			

- *Clavicule et omoplate* : l'atteinte de la clavicule est de loin la plus fréquente. Dans ces deux localisations, il s'agissait d'images de lyse, de microgéodes et rarement d'ostéoporose.
- *Rachis* : il présente la région du squelette la plus souvent atteinte après le crâne, les lésions siégeant plus volontiers sur les vertèbres dorsales inférieures et lombaires. Les géodes sont rares, ou du moins rarement visibles du fait de l'épaisseur de l'os ; les tassements sont l'expression majeure, « tassement en coin », en galette ; l'intégrité des disques est respectée ; les images de décalcification sont de constatation fréquente : on observe des images transparentes des os qui sont parfois réduits à un liseré cortical. Le pourcentage d'atteintes reste à peu près identique dans les trois variétés immunologiques.
- *Bassin* : il s'agit, dans la majorité des cas, de multiples lacunes, plus volontiers sur les ailes iliaques ; ces lacunes, souvent confluentes, réalisent alors des foyers étendus de destruction. Des images d'ostéoporose furent rencontrées dans un tiers des cas. Les myélomes bêta offrent un pourcentage moins élevé de lésions (32 %) que les myélomes gamma (42,8 %) ou ceux à protéines de Bence-Jones (44 %).
- *Au niveau des os longs* : ainsi qu'il est classique et que le rappelle OLMER et coll., nous avons trouvé une atteinte élective des segments proximaux du fémur et de l'humérus. A côté d'images lacunaires ou d'images d'érosion de la corticale, nous avons remarqué de nombreuses fractures. Le pourcentage des lésions restait à peu près identique dans les trois variétés immunologiques.
- *Les fractures* : celles-ci, spontanées, ont été remarquées plus volontiers au niveau des côtes :
 - 8 fois sur 15 dans les myélomes gamma, et
 - 6 fois sur 7 dans les myélomes B₂A.

La clavicule était aussi fréquemment atteinte. Dans les 2 cas de myélomes à protéines de Bence-Jones, il s'agis-

sait d'une fracture du bassin et d'une fracture de la deuxième vertèbre dorsale.

- *Les tumeurs* : il s'agissait de cavités pseudo-kystiques qui réalisaient des soufflures de l'os et que nous avons rencontrées plus fréquemment dans la région costale :

- 2 fois sur 5 dans les myélomes gamma,

- 2 fois sur 3 dans les myélomes B₂A.

Des aspects identiques ont été notés au niveau des os de la ceinture scapulaire, clavicule en particulier, des os longs et de l'aile iliaque. La prolifération tumorale s'étendait, dans 2 cas, dans les parties molles, seuls les myélomes bêta et gamma nous ont offert des images de ce type.

B. *Pas d'atteinte osseuse.*

Les 13 % de cas (26 cas) sans lésions radiologiques décelables, rejoignent les chiffres cités dans la littérature (BAYRD et HECK). Comme l'ont bien souligné MARCHAL et MALLET (1950), MARCHAL et DUHAMEL (1960), cette absence de lésions radiologiques n'est nullement incompatible avec le diagnostic de myélome multiple. D'autre part, biologiquement, ces malades possédaient une indiscutable protéine myélomateuse de l'une ou l'autre variété immunologique. Cependant, nous avons cru bon de séparer les cas sans douleur et avec douleur (Tableau n° 9). Dans la majorité des cas, l'intégrité osseuse va de pair avec l'absence de syndrome douloureux. Dans quelques cas, le malade signale des douleurs au cours de l'évolution, la radiologie étant muette. Malheureusement, bien souvent, l'exploration radiographique n'a pas été poussée et la répétition des clichés, ou encore les tomographies, auraient peut-être fait découvrir des stigmates osseux.

2. MALADIE DE WALDENSTRÖM.

L'atteinte osseuse n'atteint jamais le pourcentage élevé qui caractérise le myélome. Sur les 38 cas examinés, 15,8 % (6 cas) présentaient des images de lyse osseuse importante, et 13,1 % (5 cas) des altérations plus discrètes du squelette. Les images

TABLEAU N° 9

ABSENCE DE LÉSIONS OSSEUSES RADIOLOGIQUES

Type	Nb're	Pas de douleurs		Douleurs		Renseignements insuffisants	
		Nb're	%	Nb're	%	Nb're	%
M Y E L O M E S γ	17	10	58,8 %	3	17,6 %	4	23,5 %
β ² A	7	3	42,8 %	2	28,5 %	2	28,5 %
γμ	2	1	50,0 %	1	50,0 %		
	26	14	53,9 %	6	23,0 %	6	23,0 %
Maladies de Wal- denström	27	23	85,0 %	1	3,7 %	3	11,1 %

radiologiques ne différaient pas essentiellement en leur aspect de lacune, de lyse ou d'ostéoporose, de celles rencontrées dans le myélome. L'atteinte crânienne vient au premier plan (63 %), suivie par celle des os longs (45 %). Nous avons noté à deux reprises (18 %) des lésions à type de lacunes siégeant au niveau des os du carpe.

Le rachis, les côtes, les os de la ceinture scapulaire sont moins fréquemment atteints que dans le myélome. Le bassin offre des images lacunaires et des destructions osseuses comme dans le myélome.

3. HÉMOPATHIES AIGUES.

L'atteinte osseuse ne se manifesta que chez les trois malades dont nous avons parlé plus haut à propos du syndrome douloureux : un malade atteint de leucémie à plasmocytes présentait une atteinte radiologique du crâne et du rachis ; les deux leucémies aiguës offraient des images de lyse au niveau du bassin et du rachis.

4. RÉTICULOSARCOME.

Il s'agit d'un réticulosarcome (obs. 87) avec protéines de Bence-Jones sériques dont les côtes et la voûte crânienne étaient criblés de lacunes à l'emporte-pièce.

5. EPITHÉLIOMAS.

Nous ne reviendrons pas sur les deux cas que nous avons exposés au cours du chapitre consacré au syndrome douloureux.

CHAPITRE IV

I. ASPECTS HÉMATOLOGIQUES

Dans le cadre de cet exposé, il ne nous est guère possible de faire une étude détaillée de toutes les anomalies hématologiques rencontrées dans le myélome, une vue d'ensemble est donnée dans de nombreux traités (WINTROBE, SNAPPER, DI GUGLIELMO, OLMER, BESSIS) et dans de récentes mises au point (CREYSEL, MALLARMÉ, BYRD et HECK, OSSERMAN, CARSON). Seuls quelques aspects ont été dégagés pour essayer d'en tirer des notions statistiques.

I. L'ANÉMIE

Elle existe de façon constante pour la majorité des auteurs, 90 % selon OLMER ; dans certains cas, elle peut être un moyen précoce de diagnostic. Son taux varie selon les périodes évolutives ; elle est réparée d'ailleurs, transitoirement chez certains malades, de façon plus prolongée chez d'autres, par les transfusions sanguines. En fin d'évolution, au cours de l'envahissement médullaire, l'anémie s'aggrave et résiste aux thérapeutiques, transfusions comprises, comme dans les leucémies aiguës.

C'est habituellement une anémie normochrome et normocytaire, hypochrome parfois, s'il existe un syndrome hémorragique associé.

BYRD et HECK notèrent chez leurs malades 56 % de cas avec un chiffre inférieur à 4 millions, 25 % des cas avaient moins de 3 millions. Pour MALLARMÉ et FAUVERT, un seul malade sur 85 dépassait 4 millions.

Dans notre statistique, nous avons travaillé sur le chiffre

initial de globules rouges constaté au début de la maladie par un examen de sang systématique, souvent sans que l'attention soit attirée sur le myélome. Ces chiffres s'entendent en dehors de toutes transfusions antérieures. Sur nos 266 myélomes, nous avons retenu ceux chez qui les renseignements s'avéraient suffisants, soit 198 cas groupant 94 hommes et 104 femmes. 5 avaient un chiffre supérieur à 4 millions et chez un seul la numération globulaire s'élevait à 5 385 000 (obs. 227). En somme, 3 % avaient un chiffre d'hématies supérieur à 4 millions.

Nous avons classé nos malades selon leur type immunologique (gamma-myélome, bêta-myélome ou myélome à protéines de Bence-Jones), et nous les avons partagés selon la gravité de l'anémie (Tableau n° 10).

- Anémie modérée : taux supérieur à 3 500 000 globules rouges ;
- Anémie sévère : taux compris entre 3 500 000 et 2 500 000 globules rouges ;
- Anémie grave : taux compris entre 2 500 000 et 2 000 000 de globules rouges ;
- Anémie gravissime : taux inférieur à 2 000 000 de globules rouges.

a) *Anémie modérée* (> à 3 500 000 globules rouges).

Si les myélomes gamma et bêta offrent un pourcentage analogue (32 %) chez les hommes et légèrement décalé chez les femmes (25,8 % dans les myélomes gamma et 18,1 % dans les myélomes bêta), par contre, les myélomes à protéines de Bence-Jones en diffèrent notablement : 50 % des hommes et 30,7 % des femmes ont une anémie peu grave.

b) *Anémie sévère* (3 500 000 à 2 500 000 globules rouges).

Ce groupe reste plus ou moins homogène pour les myélomes gamma et bêta, tant hommes que femmes, mais cette fois, les myélomes à protéines de Bence-Jones se singularisent par la faible proportion d'hommes atteints : 10 % en regard de 38,4 % de femmes.

TABLEAU N° 10
ANÉMIE : (CHIFFRE DE GLOBULES ROUGES AU DÉBUT DE LA MALADIE)

TABLEAU N° 10

Type	Nbre		> 3,5 millions				3,5 à 2,5 millions				2,5 à 2 millions				< 2 millions			
	H	F	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes		Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
			Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
β																		
	M	50	58	16	32,0 %	22	44,0 %	25	43,1 %	2	4,0 %	9	15,5 %	10	20,0 %	9	15,5 %	
	Y	108																
	β^2A	34	33	11	31,8 %	17	50,0 %	12	36,3 %	4	11,8 %	9	27,2 %	2	5,9 %	6	18,1 %	
	E	67																
L	10	13	5	50,0 %	1	10,0 %	5	38,4 %	2	20,0 %	2	15,3 %	2	20,0 %	2	15,3 %		
	O	23																
	M																	
	E	94	104	32	34,0 %	40	42,5 %	42	40,4 %	8	8,5 %	20	19,2 %	14	14,8 %	17	16,3 %	
	S	198																
Maladies de Waldenström (β^2M)...	28	17	15	53,5 %	11	39,2 %	9	52,9 %	1	3,4 %	2	11,7 %	1	3,4 %	4	23,5 %		
Hémopathies aiguës	2	5	1		1		2					1			1			
Lymphomes malins	7		4										1					
Epithéliomas	11		7		4													
Divers et inclas-	6	6																
sables	12		5		1		2					1						

c) *Anémie grave* (2 500 000 à 2 000 000 de globules rouges).

Dans cet ensemble très disparate, les myélomes B₂A dominent avec 27,2 % de femmes ; l'égalité de l'atteinte dans les sexes ne se trouve que chez les myélomes à protéines de Bence-Jones.

d) *Anémie gravissime*.

La répartition est assez semblable dans les myélomes gamma et à protéines de Bence-Jones ; l'atteinte masculine est faible dans le groupe des myélomes bêta.

En somme, on peut dire (Tableau n° 11) que dans les myélomes gamma, l'atteinte dans les deux sexes se superpose avec une légère prédominance masculine, sauf dans les anémies graves (2 500 000 à 2 000 000 de globules rouges) où les femmes dominent.

Dans les myélomes bêta, dans les anémies modérées et sévères ($>$ à 3 500 000 G.R. à 2 500 000 G.R.), l'atteinte masculine est plus marquée, cette proportion était nettement renversée dans les anémies graves et très graves où les femmes sont le plus atteintes.

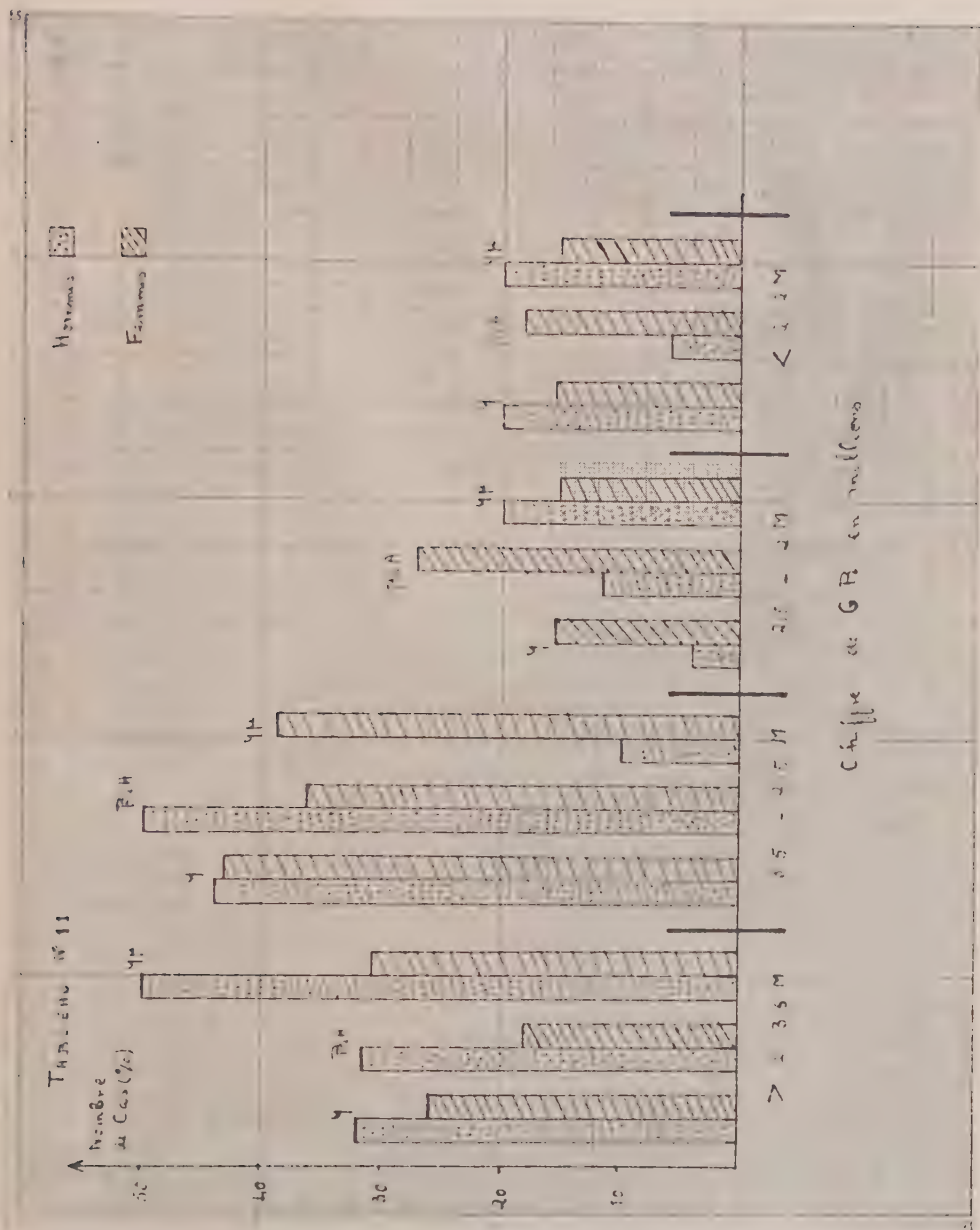
Dans les myélomes à protéines de Bence-Jones, l'égalité de l'anémie dans les sexes n'est réalisée que dans les formes graves et très graves.

II. DEGRÉ D'ANÉMIE ET SURVIE

Nous avons essayé d'établir un rapport entre la survie et le taux de l'anémie au début de la maladie, tout au moins quand elle fut détectée cliniquement et biologiquement (Tableau n° 12).

Les durées d'évolution sont souvent mal établies dans les dossiers ; nous avons perdu la trace de nombreux malades, ou bien encore, certains sujets quittent l'hôpital dans un état précaire, le mode d'évolution restant imprécis à jamais.

Toutefois, nous avons réuni 79 cas où nous possédons des données à la fois sur la durée de survie et sur la numération de départ.



Ces 79 cas se répartissent ainsi :

	Hommes	Femmes
Myélomes $\left\{ \begin{array}{l} \gamma \\ \beta_2A \\ \gamma\mu \end{array} \right.$	25 15 5 — 45	13 15 6 — 34

La survie d'étale entre trois mois (3 cas) et 6 ans (3 cas) (Tableau n° 12).

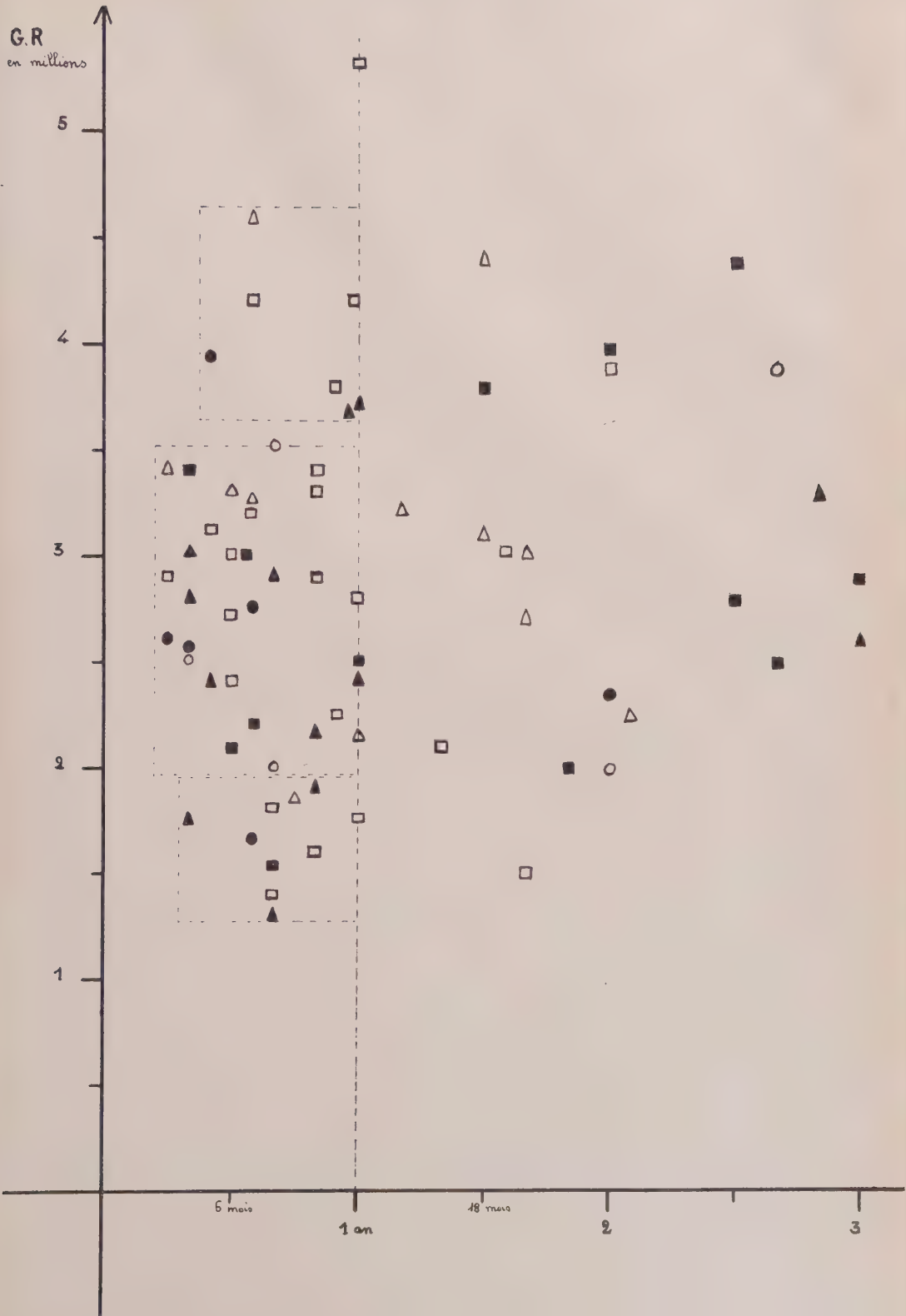
Sur ces 79 cas, un groupe compact est formé par 32 sujets (19 hommes et 13 femmes), dont la survie est de douze mois et dont le chiffre de globules rouges oscille entre 2 000 000 et 3 500 000.

Le nombre de malades, dont l'évolution n'a pas dépassé douze mois, est de 50.

Le nombre de ceux dont les globules rouges oscillaient entre 2 000 000 et 3 500 000 est aussi de 50 ; la survie est comprise entre 3 mois et 4 ans.

Myélomes	Nbre de cas où les G.R. vont de 2 à 3,5 millions		Nombre de cas ayant vécu 12 mois		Survie 12 mois et G.R. entre 2 et 3,5 millions	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
γ	14	8	19	6	11	5
β_2A	11	9	7	10	5	5
$\gamma\mu$	4	4	3	5	3	3
	29	21	29	21	19	13

Un autre petit groupe de 10 sujets (5 hommes et 5 femmes) ont aussi une durée de douze mois, mais leur taux de globules rouges est inférieur à 2 000 000. Il est à noter qu'un seul sujet (obs. 123), ayant un chiffre initial de 1 500 000 globules



ANEMIE en fonction de l'EVOLUTION

	Hommes	Femmes
y	□	■
$\beta_2 A$	△	▲
yμ	○	●

rouges, survécut vingt mois : il s'agissait d'un homme de 63 ans, dont les clichés radiographiques (crâne, os longs, thorax) ne révélaient pas de lésions évidentes, quoique nous manquions de précisions sur les radiographies qui auraient pu être faites en fin d'évolution. La plasmocytose médullaire était massive. Il n'y avait pas de protéinurie. Le malade, très anémique, ne survécut que par de multiples transfusions.

Ces 10 sujets sont ainsi répartis :

		Hommes	Femmes
Myélomes	γ	4	1
	B_2A	1	3
	$\gamma\mu$	—	1

A l'inverse, une durée d'évolution de un an s'observe aussi chez 7 sujets dont les globules rouges variaient entre 3 500 000 et 4 000 000. Un seul (obs. 227), homme de 55 ans, vécut un an avec un chiffre initial de 5 385 000 globules rouges.

Cet homme présentait d'importants dégâts osseux : lacunes crâniennes, fémorales et lombaires, accompagnées de fractures costales. La protéinurie était minime, sans Bence-Jones. La fin fut hâtée par l'apparition d'un ictère obstructif qui posa la question d'une localisation hépatique d'un plasmocytome, problème non résolu, car l'autopsie ne put être pratiquée. En conclusion, il est difficile d'assurer un pronostic sur l'évolution en fonction de l'anémie.

III. CYTOLOGIE MÉDULLAIRE

I. ASPECT QUANTITATIF DE L'INFILTRATION PLASMOCYTAIRE.

Pour évaluer l'importance quantitative de la plasmocytose médullaire, nous n'avons considéré que les chiffres fournis par le premier médullogramme, sans tenir compte de l'envahissement plasmocyttaire progressif qui se produit habituellement au cours de l'évolution.

SCHNEIDER et MAZABRAUD, sur 172 observations de myélomes, citent, dans 18 % des cas, une plasmocytose inférieure à 10 % des éléments cellulaires.

a) Sur un total de 187 myélomes examinés (Tableau n° 13), groupant les trois types immunologiques de gamma-myélomes (101 cas), de bêta-myélomes (63 cas) et de myélomes à protéines de Bence-Jones (23 cas), nous avons trouvé, dans 19,7 % des cas (37 cas), un chiffre de plasmocytes inférieur à 10 % lors de la ponction sternale. Il y a lieu de remarquer que dans 7 cas sur les 37 cités, il s'agissait de moelle désertique (6 fois dans 28 cas de myélomes-gamma, et une fois sur 2 cas de myélomes à protéines de Bence-Jones). Les myélomes à protéines de Bence-Jones semblaient présenter une proportion plus élevée (supérieure à 20 %) de plasmocytose médullaire.

Néanmoins, dans notre statistique, nous pouvons dire que dans plus de 70 % des cas, nous constatons dans nos myélomes une plasmocytose franche supérieure à 20 % des éléments médullaires. Nous englobons dans cette catégorie ceux de nos malades (45,4 %) chez qui existait une infiltration plasmocytaire nette, voire massive, mais dont la numération n'avait pas été établie.

b) Dans la maladie de Waldenström, sur 41 cas examinés, 36, soit 87,8 %, offraient une infiltration de la moelle par des cellules lympho-réticulaires qui représente l'unité cytologique de cette maladie. Néanmoins, nous avons retrouvé dans 11 cas (26,8 %), à côté des éléments lymphoïdes, un pourcentage de plasmocytes ne dépassant pas 10 %.

c) L'absence de plasmocytose est notée dans le groupe des 9 « lymphomes » malins qui groupent :

- 5 réticulo-lymphoses,
- 2 leucémies lymphoïdes,
- 2 réticulo-sarcomes.

d) Les 8 hémopathies aiguës se partageaient ainsi :

- 2 leucémies aiguës,
- 3 leucémies à plasmocytes,
- 1 réticulo-myélose, .

- 1 myélose aleucémique,
- 1 hémopathie aiguë de nature indéterminée.

Le faible pourcentage de plasmocytes (de 5 à 10 %) n'a été retrouvé que dans la myélose aleucémique (obs. 250) et dans les 2 leucémies aiguës (obs. 24 et 29). Ces deux dernières présentaient d'ailleurs une moelle envahie par des leucoblastes. Le myélogramme des autres malades contenait un pourcentage élevé de plasmocytes, dépassant 30 %.

e) Quant aux *épithéliomas*, MOREL, MOREL et BRETIN ont insisté sur la valeur de la plasmocytose médullaire apparaissant comme un processus réactionnel irritatif au cours des néoplasmes.

Nous avons trouvé 8 % de plasmocytes dans un cancer de l'estomac (obs. 192), 18 % dans un cancer du foie (obs. 94), 25 % dans un cancer de la prostate (obs. 199) ; cette plasmocytose était importante, mais non chiffrée dans un autre cancer de la prostate (obs. 210).

Par contre, dans un cancer du rein (obs. 138) il existait 24 % de cellules lympho-réticulaires.

Pour MARCHAL et MALLET, les plasmocytes des métastases médullaires et ceux du myélome sont comparables ; ils sont assimilables à des cellules sarcomateuses, surtout dans les formes très jeunes. Dans un cas de myélome associé à un cancer de la prostate, MARCHAL et MALLET offrent l'hypothèse d'un myélome multiple induit par les métastases cancéreuses et qui arrive à masquer celles-ci.

f) Enfin, le dernier groupe comprend *les cas divers* dont le diagnostic resta imprécis faute de renseignements cliniques et hématologiques, et chez qui la classification immunologique resta en suspens en raison d'une étude chimique rendue incomplète par le manque de sérum. Dans cette catégorie, nous relevons 5 cas présentant une plasmocytose minime, inférieure à 10 %.

2. ASPECT QUALITATIF.

La majorité des auteurs accordent au plasmocyte une existence cellulaire autonome et bien définie. L'origine lym-

phoïde du plasmocyte a été préconisée, en particulier par DOWNEY et STASNEY qui basent leur étude sur des adénogrammes de mononucléose infectieuse. BESSIS a critiqué cette attitude en faisant remarquer, à juste titre, que les lymphocytes de grande taille, que les auteurs précédents ont dénommé lymphocytes leucocytoïdes, sont très probablement des petites cellules réticulaires.

Il semble donc actuellement que l'origine réticulaire du plasmocyte soit la plus vraisemblable.

A. *La lignée plasmocytaire.*

1. *Le plasmoblaste.*

Les éléments plasmoblastiques sont rares dans les frottis d'organes hématopoïétiques en dehors de la maladie à plasmocytes.

Il semble que l'on puisse envisager deux origines pour cette cellule :

- Pour BESSIS, ce serait un histioblaste dont le cytoplasme deviendrait hyperbasophile, mais cette origine histioblastique se verrait surtout en cas d'intense hyperplasie plasmocytaire. Il réalise alors le plasmocyte réticulaire ou histio-plasmocyte de CHEVALLIER.
- Pour d'autres auteurs, et c'est ce qui apparaît surtout au niveau des ganglions et du tissu splénique, le plasmoblaste paraît au contraire très proche de l'hémocytoblaste qui prend une intense basophilie et parfois une cyanophilie, c'est-à-dire une teinte bleu-violet. On peut voir apparaître une ébauche de zone chromophobe juxta-nucléaire, ancêtre de la zone archoplasmique qui caractérise les éléments plasmocytaires adultes. De son côté, le noyau présente une certaine excentricité ; il contient une ou deux nucléoles souvent peu visibles.

Le stade suivant est mieux connu et ne prête plus à de nouvelles discussions.

2. *Le proplasmocyte.*

C'est un élément de grande taille, dépassant souvent 15μ , qui conserve un noyau assez volumineux, mais nettement excentré. La chromatine commence à devenir assez compacte par places. Le noyau prend une allure perpendiculaire au grand axe cytoplasmique. Des traces nucléolaires peuvent encore être décelées. Au niveau du cytoplasme, la basophilie devient intense, souvent violacée. L'archoplasme devient net, de forme arrondie ; il a parfois tendance à s'éloigner de la zone juxta-nucléaire.

3. *Le plasmocyte adulte typique.*

Cette cellule ovalaire peut présenter des variations de taille allant de 12 à 15μ .

a) *Le noyau* se caractérise par sa situation excentrique et par la structure irrégulière de sa chromatine. De forme ovalaire, il présente volontiers une disposition perpendiculaire à celle de la cellule ; la condensation chromatiniennne périphérique souligne les limites nucléaires.

Dans le reste de la surface nucléaire, la chromatine présente une structure irrégulière qui la fait paraître fragmentée en mottes inégales, de coloration violet foncé et séparées plus ou moins nettement par des zones plus claires, rosées.

Ces mottes, souvent allongées en virgule, peuvent simuler l'organisation radiaire du noyau érythroblastique. Mais l'organisation de la chromatine plasmocytaire est généralement plus irrégulière, en écaille de tortue, et dont les mottes ne dépassent pas la dizaine, alors qu'elles sont plus nombreuses dans l'érythroblaste. Avec la coloration panoptique, on ne peut mettre en évidence les restes nucléolaires.

b) *Le cytoplasme* possède également deux caractères essentiels : une intense affinité pour les colorants basiques et une structure hétérogène. Les limites cellulaires sont nettes et dessinent le plus souvent une forme ovoïde comparée parfois à une écaille d'huître, le pôle le plus rétréci contenant généralement le noyau. Le rapport nucléocytoplasmique est toujours

faible, l'abondance du cytoplasme par rapport au noyau lui a d'ailleurs valu son nom de « plasma cell ».

La basophilie du cytoplasme varie du bleu foncé au violet (cyanophilie de Ramon y Cajal) provenant de la composante de deux substances colorantes différentes : une dominante bleue très accentuée, se mêlant intimement à une composante rougeâtre. Ce mélange présente, à l'état normal, des variations importantes, du fait de l'augmentation, de la diminution ou de l'absence de cette composante rougeâtre aboutissant à des plasmocytes ou des cellules plasmocytiformes à cytoplasme bleu clair ou outremer. C'est alors le plasmocyte réticulaire ou histio-plasmocyte que l'on trouve en abondance dans les aplasies médullaires primitives ou paranéoplasiques.

A l'opposé, un accroissement de la composante rougeâtre peut s'extérioriser en flaques ou en languettes, surtout à la périphérie du cytoplasme, correspondant à l'aspect flamme décrit par UNDRITZ.

La structure hétérogène donne un autre caractère particulier au cytoplasme. Elle provient de l'existence de zones plus claires au sein de la surface foncée de la cellule, réalisant une structure granuleuse en négatif. Les zones claires, généralement punctiformes, se réunissent parfois en canalicules qui semblent converger vers la zone faiblement colorée en bleu ou en rose, l'*archoplasme*. Celui-ci est le plus souvent juxta-nucléaire, en forme de croissant ou en cercle plus ou moins déformé. Plus rarement, l'*archoplasme* est rejeté à l'autre pôle cytoplasmique ; parfois même, il se situe en plein milieu du protoplasme.

Avec le simple microscope optique, on peut distinguer dans tout le cytoplasme une disposition feuilletée portant le nom d'*ergatoplasme* (terme créé par GARNIER en 1897) et dont la structure a été plus récemment précisée par les observations au contraste de phase de THIÉRY, et surtout au microscope électronique par BRAUNSTEINER et coll., POLICARD et coll., BESSIS, FRUHLING et coll. Cet ergatoplasme se présente comme un complexe de sacs et de canalicules disposés parallèlement autour du noyau et de l'*archoplasme*. Vaisseaux et canalicules

ou sacs sont constitués de membranes très minces, à la surface extérieure desquelles sont accolés des petits grains, riches en ribonucléoprotéines, décrits par PALADE, que l'on considère actuellement comme le support morphologique de la basophilie cytoplasmique. Ce système est par ailleurs surtout développé à la périphérie de la cellule où les sacs s'aplatissent et constituent l'ergatoplasme qui présente alors un enroulement concentrique.

c) *Les inclusions et les vacuoles intracytoplasmiques.* A l'état normal, on peut observer à l'intérieur du cytoplasme de fines et rares granulations azurophiles. De même, on peut y trouver des inclusions plus volumineuses, pouvant atteindre $2\ \mu$, colorables par la fuschine acide, mais le plus souvent dissoutes à la coloration panoptique : ce sont les corps de Russel. C'est probablement leur dissolution qui réalise artificiellement les vacuoles que l'on rencontre souvent dans le cytoplasme. Elles réalisent, la plupart du temps, un trou optiquement vide, taillé à l'emporte-pièce. Leur taille est variable, mais peut atteindre $2\ \mu$ comme les corps de Russel. Elles sont le plus souvent en situation périphérique, formant une couronne qui peut être périnucléaire. Parfois, au contraire, elles sont disséminées en plein cytoplasme. Lorsque ces vacuoles deviennent très nombreuses, au point qu'elles peuvent occuper toute la surface protoplasmique, elles réalisent la cellule mûriforme de Mott dont les vacuoles d'allure géométrique ou en nid d'abeilles contiennent des gluco-protéines.

d) A côté de ces aspects typiques, des *variations morphologiques assez importantes peuvent être rencontrées.*

On peut, en premier lieu, rencontrer des cellules de petite taille, les *métaplasmodocytes* de Di Guglielmo ($5\text{ à }6\ \mu$). Le noyau rond, toujours excentrique, est constitué d'une chromatine dense, pycnotique, sans structuration nette. Le cytoplasme est très réduit, fortement basophile, rarement vacuolaire. Cette cellule dégénérée ou sénescence peut être facilement confondue avec d'autres éléments de l'étalement médullaire, en particulier les érythroblastes altérés ou les lymphocytes. CURLETTO interprète ces éléments comme étant l'aboutissement d'un

phénomène de cytoclasie : en effet, même à l'état normal, mais surtout au cours de processus myélomateux ou macroglobulinémiques, on voit certains plasmocytes émettre des bourgeonnements cytoplasmiques qui se détachent sous forme de masses basophiles, plus rarement acidophiles, de dimensions variables, mais pouvant atteindre le diamètre d'un globule rouge. Elles signent une intense activité fonctionnelle et le métaplasmodocyte pourrait être une cellule plasmocytaire sécrétoire ayant amoindri sa surface cytoplasmique par un phénomène de cytoclasie.

Les formes *multinucléées* sont rares dans les conditions normales. Elles ne représenteraient que 0,5 % de l'ensemble des plasmocytes pour DI GUGLIELMO. Ce sont des figures de divisions cellulaires au stade de télophase, c'est-à-dire une division nucléaire pure avant la fission cytoplasmique. Les noyaux sont généralement groupés dans un des pôles cellulaires et leurs grands axes forment alors volontiers un angle de 30 à 40°, signalé par BESSIS et SCEBAT.

Cependant le mode de division des cellules plasmocytaires paraît assez particulier. Les mitoses chromosomiques s'observent surtout dans les formes jeunes de la lignée. Les chromosomes sont alors grossiers et le cytoplasme garde pendant les mitoses sa basophilie particulière, permettant la distinction d'avec les figures mitotiques des cellules lymphoïdes ou érythroblastiques. Mais, également, le plasmocyte semble pouvoir se diviser par processus amitotique, spécialement aux stades adultes, et il se pourrait que les figures à deux noyaux, considérées comme un stade télophasique de mitose normale, soient en réalité une division nucléaire amitotique. Ce mode de division semble plus fréquent dans les hyperplasies plasmocytaires où l'on assiste parfois à un étranglement du noyau, en haltère, qui aboutit secondairement à des cellules binucléées. Il peut même exister des figures polyploïdiques à trois ou quatre noyaux. Cet aspect divisionnel a été considéré par CURLETTO comme une tentative de rétablissement entre les surfaces nucléaires et cytoplasmiques sollicitées à la fois dans le sens prolifératif et sécrétoire.

B. Caractères généraux des plasmocytes anormaux.

Des cellules présentent un polymorphisme extrême, signant pour certains leur origine néoplasique ; des anomalies importantes, soit d'évolution, soit d'aspect, peuvent contribuer au diagnostic qualitatif.

1. Anomalies d'évolution.

La plupart du temps, les éléments plasmocytaires, spécialement ceux des myélomes, ne finissent pas leur évolution et resteront à un stade immature. L'aspect le plus fréquemment rencontré semble surtout intéresser le stade *proplasmocytaire*. Mais le noyau assez gros ne présentera pas souvent les mottes chromatinienues caractéristiques, le nucléole peut être unique et de grande taille. Le cytoplasme pourra présenter des vacuoles ou des granulations généralement azurophiles ; l'archoplasme sera souvent absent ou discret.

On pourra trouver aussi des myélomes à cellules très jeunes, c'est-à-dire très près de la cellule réticulaire initiale, réalisant le myélome à hémohistioblaste de Marchal. Les limites cellulaires sont peu marquées, le cytoplasme est clair, à peine basophile à la périphérie. Le noyau arrondi, avec des nucléoles, présente une structure chromatinienne fine et légère.

A l'opposé, se situent les myélomes avec des plasmocytes nettement adultes : c'est le plasmocytome de BESSIS. D'ailleurs, il est fréquent de rencontrer des myélomes mixtes intéressant deux stades de la lignée plasmocytaire avec une dominante, tantôt d'éléments jeunes, tantôt adultes.

2. Anomalies d'aspect :

a) *De taille*. D'une façon générale, les plasmocytes anormaux tranchent par leur grande taille avec accroissement du rapport nucléo-cytoplasmique. Cependant, cette distension nucléaire joue surtout dans les myélomes à formes jeunes. A l'opposé, si les myélomes à formes adultes présentent également une augmentation générale de la taille cellulaire, le cytoplasme participe souvent également à cet accroissement sans perturbation importante du rapport nucléo-cytoplasmique.

Les formes les plus extrêmes réalisent des cellules géantes de 60 à 80 μ qui gardent parfois une allure plasmocytoïde pléiocaryocytaire, mais dont les anomalies nucléaires peuvent quelquefois les faire confondre avec des mégacaryocytes. Ces cellules exceptionnelles proviennent d'endomitoses successives.

b) *Du noyau.* On rencontre rarement des cellules franchement tumorales, avec de gros noyaux grimaçants, dont la parenté avec l'histioblaste est signée par une chromatine peignée ou réticulée, un ou plusieurs nucléoles étendus dont la teinte présente des anomalies de coloration, soit acidophiles, soit hyperbasophiles. Le cytoplasme présente souvent une organisation ergatoplasmique et le potentiel mitotique extrême aboutit à des plasmodes plurinucléées. C'est la forme que BESSIS et SCEBAT ont appelée *Plasmoblasto-réticulo-sarcome*.

On pourra trouver plus fréquemment des éléments plus adultes, à noyau dense, rappelant le *lymphoplasmocyte*, mais dont l'activité est marquée par des mitoses souvent abondantes et surtout des amitoses à étranglement nucléaire avec figures en haltère.

Parfois, ces éléments seront très fragiles, spécialement le protoplasme, ne laissant subsister sur le frotte médullaire qu'une nappe uniforme de noyaux souvent difficiles à identifier.

c) *Du cytoplasme.* Quand le fond bleu clair du plasmocyte cède la place à une teinte rougeâtre, on aboutit au plasmocyte flammé d'Undritz, de haute valeur sémiologique dont il sera fait état plus loin.

Exceptionnellement, on pourra trouver des plasmocytes à aspect vacuolaire mûriforme, aboutissant au myélome à cellules de Mott (GELIN).

En conclusion, il faut se rappeler avant tout que les éléments plasmocytaires rencontrés dans la maladie maligne à plasmocytes sont des cellules tumorales ou paratumorales. Donc, il paraît difficile, voire même impossible, d'en donner une description d'ensemble. On peut presque dire que chaque myélome a ses cellules particulières, que l'on doit se contenter

de classer par rapport à un âge cellulaire souvent approximatif de la lignée normale plasmocytaire. Les anomalies tumorales sont parfois poussées à l'extrême, spécialement dans les formes « jeunes » où quelques cellules suffisent à porter le diagnostic. Par contre, au stade adulte (plasmocytome de BESSIS), les anomalies sont souvent tellement discrètes que le diagnostic se fait quantitativement et non qualitativement. Ces anomalies peuvent porter exclusivement sur des inclusions : granulations azurophiles bordant le contour cellulaire, bâtonnets d'Auer, inclusions de Glauss-Steinmann (« myélomes à cristaux »). Beaucoup d'auteurs tendent à assimiler ces divers types d'inclusions à des cristaux de protéine, témoignant ainsi de la fonction sécrétoire du plasmocyte que nous allons maintenant aborder.

C. *Fonction des plasmocytes.*

Personne ne nie actuellement une fonction plasmocytaire, mais dont la nature exacte est encore diversement appréciée. Deux grands courants de théorie s'affrontent à ce sujet.

- *Fonction de résorption ou d'accumulation*, soutenue par DUBOIS-FERRIÈRE, vis-à-vis des albumines étrangères, microbiennes ou autres, et les protéines issues de la désintégration tissulaire au cours de l'inflammation. Le stockage intracytoplasmique de ces protéines entraînerait, par son accumulation, la basophilie particulière de cette cellule. Cette théorie, qui commençait à être délaissée depuis quelques années, reprend de l'intérêt devant la constatation de l'îlot plasmocytaire, couronne de plasmocytes venant entourer une cellule lympho-réticulaire, superposable à l'îlot érythroblastique.
- *Fonction de sécrétion* qui rallie encore actuellement la plupart des suffrages et qui considère le plasmocyte comme étant une cellule chargée de l'élaboration des globulines, et plus particulièrement des anticorps. Cependant, il existe encore de nombreuses difficultés qui tiennent avant tout à la complexité des faits étudiés.

1. *Rapports des plasmocytes et des globulines.*

a) Il y a d'abord des *faits cliniques* qui ont permis à de nombreux auteurs, et en particulier MAGNUS-LÉVY, BING et PLUM, pour ne citer que les premiers, de faire un parallélisme entre la plasmocytose médullaire et l'hyperglobulinémie ; le travail de BING et coll., en 1937, portait sur 132 observations, diverses par les affections (kala-azar, maladie de Nicolas Favre, sarcoïdose, lèpre, cirrhose hépatique, ostéomyélite chronique, etc...), mais liées entre elles par l'hyperglobulinémie et la plasmocytose.

ZLOTNICH a examiné les étalements médullaires de 39 malades porteurs d'affections diverses. Parmi ceux-ci, 8 présentèrent une hyperglobulinémie non myélomateuse ; il s'agissait de 5 malades atteints de cirrhose hépatique, un d'arthrite rhumatoïde juvénile, un d'acné conglobata et un atteint d'un cancer du corps thyroïde avec métastases osseuses. Trois variétés de cellules ont été distinguées :

- des cellules réticulaires plasmocytoïdes, dont le cytoplasme contenait des corps hyalins ou des inclusions cristallines ;
- des cellules réticulaires plasmocytoïdes, avec des vésicules hyalines transparentes, de taille variée, l'aspect étant celui de la cellule mûriforme de Mott ;
- des plasmocytes typiques, au cytoplasme bleu foncé, qui contenait des inclusions globulaires bleu opaque, de nombres et de tailles divers, revêtant l'apparence des *grape cells*, décrits par STICK et coll.

Nous ne nous étendrons pas sur les hyperglobulinémies des myélomes qui ont été suffisamment évoquées au cours de ce travail.

Néanmoins, il faut reconnaître qu'il peut se produire, comme dans la rubéole, une plasmocytose médullaire et plus fréquemment sanguine, d'origine ganglionnaire, sans élévation considérable du taux des globulines.

b) Les *preuves cytologiques* ont bénéficié tout particulièrement des progrès techniques de ces dernières années.

On peut mettre en tête la basophilie cytoplasmique qui colore le cytoplasme en bleu par la coloration panoptique, en rouge par la fixation de la pyronine de la méthode d'Unna-Papenheim. Ces propriétés tinctoriales ont pour substratum l'acide ribonucléique, ce qui a été prouvé par BRACHET et VAN DER BERGHE, en effectuant une digestion élective de l'acide ribonucléique par la ribonucléase, ce qui aboutit à la disparition de la basophilie. Le plasmocyte prend alors une teinte grise, ardoisée, rappelant celle des monocytes. Par ailleurs, les dosages cytochimiques montrent que le plasmocyte, contrairement à la plupart des autres cellules, présente une teneur croissante en acide nucléique cytoplasmique au cours de sa maturation progressive.

Toute cette activité sécrétoire est probablement liée à la nature ergatoplasmique ainsi qu'aux inclusions cellulaires.

L'ergatoplasme se rencontre dans toutes les cellules spécialisées dans l'élaboration des protéines, foie, pancréas exocrine, glandes salivaires, thyroïde, et certaines cellules réticulaires. Mais, c'est dans le plasmocyte que l'ergatoplasme atteint le développement et l'organisation les plus remarquables. Cette structure paraît en rapport avec une fonction essentielle, la synthèse des globulines anticorps. Cet aspect a été étudié de façon remarquable par THIÉRY. En utilisant des techniques variées (microscope en contraste de phase, microscope électronique), il en a fixé les trois étapes : d'absorption par pinoctose, d'élaboration par l'ergatoplasme et d'excrétion par l'expulsion de vacuoles intracytoplasmiques, ou même d'origine nucléaire. HANOAKA a insisté sur l'importance des vacuoles endoplasmiques et du corps de Golgi dans le processus sécrétoire.

Les corps de Russel, de leur côté, ne représentent au fond qu'une accentuation du phénomène de stockage d'un matériel dont les constituants essentiels sont des glycoprotéines. PEARSE a montré que les corps de Russel, constitués surtout de mucopolysaccharides, sont entourés d'une enveloppe basophile d'acide ribonucléique.

La technique de COONS aux anticorps fluorescents a permis

de démontrer, au niveau de ces formations, la présence d'anticorps. En effet, par cette technique, ORTEGA et MELLON ont démontré que des gamma-globulines étaient fixées à la surface des gros corps de Russel, et qu'il y avait donc une relation étroite entre la lamelle ergatoplasmique et les gamma-globulines.

Ces formations, sous forme d'inclusions, sont souvent très abondantes dans les plasmocytes myélomateux où, dans les noyaux également, peuvent s'extérioriser des inclusions volumineuses. De plus, c'est dans les myélomes et les dysglobulinémies que les cellules plasmocytaires présentent la plus haute cytoclasie.

2. *Rapports des plasmocytes et des anticorps.*

Il faut mettre en tête les *plasmocytoses immunologiques* qui constituent le premier argument de l'intervention de cette cellule dans la production des anticorps.

Il y a d'abord eu l'augmentation de la plasmocytose médullaire notable sept jours après une injection d'anatoxine diphtérique. On peut y rattacher la plasmocytose accrue au cours des accidents sériques. Un autre argument est fourni par l'absence de plasmocytose chez les sujets agamma-globulinémiques, incapables par ailleurs de fabriquer des anticorps, comme c'est le cas dans certaines leucoses lymphoïdes.

Plus récemment, la localisation des anticorps marqués, soit par la fluorescence, soit par les radio-isotopes, a confirmé cette opinion, en même temps que l'histochimie démontre que le maximum du taux d'acide ribonucléique dans les plasmocytes correspond au maximum de production des anticorps.

Un autre moyen de préciser les rapports entre plasmocytes, globulines et anticorps est l'étude des effets réciproques de la corticothérapie. Dans les phénomènes immunologiques, la cortisone entraîne une diminution du taux des anticorps du sujet immunisé. Cette hormone n'agit pas par une diminution du taux d'anticorps passifs, mais par une diminution de la synthèse. Or, l'hormonothérapie supprime très vite la plasmocytose.

cytose médullaire, modification qui est suivie secondairement par la disparition des anticorps. Cela a été particulièrement bien décrit dans la thèse de D. GERMAIN, en ce qui concerne le R.A.A. et les maladies voisines. Tout cela constitue une preuve importante, quoique indirecte, en faveur d'une fonction plasmocytaire.

Il est très vraisemblable que les années prochaines apporteront des précisions sur les rapports entre cellules plasmocytaires et globulines.

Mais, d'ores et déjà, nous avons l'impression que la teinte cytoplasmique, à la simple coloration panoptique, donne une précieuse indication sur la nature des perturbations sériques.

Bien que de nombreux cytologistes aient nié pendant longtemps un parallélisme entre certains aspects plasmocytaires et certaines modifications globuliniques, nous voudrions attirer l'attention sur un point particulier correspondant à l'aspect du plasmocyte flammé décrit par UNDRITZ. En effet, ces cellules, où la composante acidophile est nette et peut même devenir dominante à tel point qu'elle efface totalement la basocyanophilie du plasmocyte classique ; il nous semble que ces cellules nous ont paru assez caractéristiques des *myélomes bêta*. Dans les cas où cette concordance ne paraît pas évidente, nous avons pourtant constaté qu'il s'agit très souvent de ces moelles où abondent, parfois même dominent, des champs de noyaux dits « réticulaires » ; dans ces cas, il convient d'examiner tout particulièrement le fond extracellulaire, car on rencontre alors des fragments de cytoplasme arrondis, signalant une haute cytoclasie, paraissant assez spécifiques du plasmocyte flammé. Nous avons par ailleurs constaté le même phénomène dans les macroglobulinémies de Waldenström, parfois poussé à l'extrême.

Il semble que ce phénomène de coloration acidophile propre au myélome bêta se rencontre également dans des maladies non myélomateuses pouvant présenter malgré tout une forte plasmocytose médullaire et des perturbations globuliniques à dominante bêta. Cet aspect a été décrit dans certaines cirrhoses dans la thèse de PAILLARD.

Or, là encore, PAILLARD et MOREL ont vu un parallélisme assez étroit entre les deux éléments. D'un autre côté, nous avons l'impression, mais il faudrait pour la confirmer revoir toutes les lames de myélomes, que le myélome gamma s'accompagne volontiers de plasmocytes basophiles, mais dont le cytoplasme présente une teinte pâle (bleu outremer), mais jamais cyanophile comme le plasmocyte typique.

Il reste encore à parler des inclusions qui, finalement, sont rares dans le plasmocyte myélomateux et qui se présentent volontiers sous la forme de granulations azurophiles. Il nous semble les avoir rencontrées plus souvent dans les myélomes bêta que dans les gamma.

Par ailleurs, les inclusions nucléaires signalées récemment par WALDENSTRÖM, et qui se voient surtout dans les macroglobulinémies, sont exceptionnelles dans le myélome et se voient surtout dans les formes jeunes plasmoblastiques et proplasmocytaires.

CHAPITRE IV

II. TROUBLES DE L'HÉMOSTASE

Depuis une dizaine d'années, la survenue d'hémorragies dans le myélome et dans les dysglobulinémies a attiré davantage l'attention des cliniciens et des spécialistes de la coagulation. L'allongement du temps de coagulation, accompagné ou non de thrombopénie, est noté, dès 1933, par WINTROBE et BUELL, dans les myélomes avec hyperprotéïnémie marquée. Cette association, par la suite, est relevée par de nombreux auteurs : FOORD en 1935, SHAPIRO et coll. en 1943. JAMES, MONTO et coll. ont rassemblé, en 1953, les données de la littérature concernant les troubles de la coagulation dans la maladie de Kahler. LEY, en 1952, étudie dans sa thèse les formes hémorragiques du myélome ; citons aussi les travaux de RATNOFF, en 1953. Plus récemment, PUDLAH et VORLOVA, en 1963, ont publié de nombreux cas de myélome avec troubles de l'hémostase. Signalons, enfin, le travail de VIALA, THOUVEREZ, REVOL et CROIZAT qui examinent les troubles de la coagulation dans 48 cas de dysprotéïnémie.

En 1943, WALDENSTRÖM isole le purpura hyperglobulinémique ; l'année suivante (1944), il pose le problème de la maladie qui allait porter son nom ; il complète et définit cette entité en 1948 par l'étude de six nouveaux cas. La plupart des auteurs, dont WALDENSTRÖM lui-même, ont insisté sur la fréquence du syndrome hémorragique dans cette affection. Outre les travaux de WALDENSTRÖM, on ne peut que citer les ouvrages qui se sont attachés à cette question où une abondante bibliographie est réunie : MICHON et STREIFF en 1959, OLMER et coll. en 1961, et la thèse de BOTHIER (Lyon, 1961).

Jean BERNARD (1952) a rassemblé, sous le nom de dysglobulinémie maligne hémorragique, un syndrome caractérisé par l'association d'hémorragies, d'un trouble des globulines sériques et d'altérations importantes des organes hématopoïétiques.

D'autres auteurs se sont attachés plutôt à l'étude d'anti-coagulants circulants ou à des points précis, tels les troubles de la conversion du fibrinogène en fibrine : EYGONNET, FAVRE-GILLY, M^{lle} LARRIEU et BEAUMONT, LUSCHER et LABHART. Sur le plan expérimental, des recherches ont été entreprises par BOULET et MIROUZE, M^{me} MÉNACHÉ, sur l'action des macroglobulines dans la coagulation.

A. FRÉQUENCE.

L'hémostase ne fut pas explorée systématiquement chez tous nos malades. En effet, un bon nombre de nos observations concernent des malades, soit hospitalisés dans les hôpitaux périphériques de la région lyonnaise, soit provenant de laboratoires privés et dont les sérums et les urines furent envoyés au laboratoire de Biochimie du Dr CREYSEL parce qu'une dysglobulinémie était suspectée.

Par la suite, nous réussîmes à obtenir des renseignements cliniques complémentaires sur certains de ces malades. Néanmoins, et ceci reste valable même pour les malades des hôpitaux de Lyon, les bilans d'hémostase furent pratiqués chaque fois qu'ils étaient motivés par un syndrome hémorragique clinique, le plus souvent manifeste, à type d'épistaxis, de gingivorragies ou d'ecchymoses.

Par contre, certains malades hospitalisés dans le Service d'Hématologie des Pr^s CROIZAT et REVOL furent soumis de façon systématique à un bilan complet de coagulation. Nous fûmes surpris de constater, malgré l'inexistence d'hémorragies patentes, que certaines étapes de l'hémostase s'avéraient anormales, tels un temps de coagulation prolongé, un temps de thrombine allongé ou une thrombopénie.

Les tests explorant de façon plus détaillée les diverses phases de la coagulation, comme l'activité plaquettaire du

TABEAU 14

Type	Nombre	Bilan de coagulation pratiqué sur :	Bilan normal	Troubles de l'hémostase		Troubles de l'hémostase avec :			
				de l'hémostase et thrombopénie		Présence de syndrome hémorragique		Absence de scène hémorragique	
				Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Myélomes $\left\{ \begin{array}{l} \gamma \dots \\ \beta_2 A \dots \\ \gamma \mu \dots \end{array} \right.$	146	56	29	27	48,2 %	16	28,5 %	11	19,6 %
	87	31	20	11	35,4 %	8	25,8 %	3	9,6 %
	32	7	7	—	—	—	—	—	—
Total myélomes.....	265	94	56	38	40,4 %	24	25,5 %	14	14,9 %
Maladies de Waldenström	47	36	15	21	58,3 %	14	38,8 %	7	19,4 %
Hémopathies aiguës	8	7	4	3	—	3	—	—	—
Lymphomes malins	9	5	3	2	—	—	—	2	—
Epithéliomas	12	6	4	2	—	—	—	2	—
Divers et inclassables	20	4	2	2	—	2	—	—	—
Total des autres dysprotéinémies	49	22	13	9	40,9 %	5	22,7 %	4	18,1 %

sérum, le dosage des cofacteurs prothrombiniques, le test de génération de thromboplastine et la recherche d'anticoagulants circulants, furent mis en œuvre chez des malades présentant une scène hémorragique clinique évidente.

Cette discrimination, d'une part entre malades provenant de l'extérieur n'ayant subi que quelques tests globaux de l'hémostase et les malades hospitalisés où l'exploration fut complète, voire très poussée, et d'autre part entre les dysglobuliniques qui saignent et ceux qui ne saignent pas (ou pas encore), mais dont un examen systématique révèle un trouble latent de l'hémostase, cette discrimination et la non-homogénéité des examens font ressortir la difficulté d'établir de façon péremptoire, le pourcentage des troubles de l'hémostase chez les dysglobuliniques.

a) Chez les 94 *myélomes* explorés (sur 266 cas), 56 se révélèrent normaux et 38, soit 40,5 %, présentèrent un trouble de l'une des étapes de la coagulation.

Parmi ces 38 sujets, 14, soit 14,9 %, étaient indemnes de lésions cliniques hémorragiques, et chez 24, soit 25,5 %, une scène hémorragique attira l'attention.

L'épistaxis fut le plus souvent rencontrée (11 fois) ; dans les autres cas, il s'agissait de troubles divers à type de gingivorragies, d'hyperménorrhée et d'hématurie. Le purpura ne fut constaté que deux fois.

Dans la littérature, la fréquence des hémorragies donne lieu à des chiffres très variables, de 7 à 57 % selon OLMER ; J. BERNARD révèle 37 % de cas en se basant sur des cas publiés et des cas personnels. ANDRÉ, DREYFUS et coll. font état de 8 cas de manifestations hémorragiques sur 14 *myélomes*.

Les troubles de l'hémostase nous ont paru plus fréquents dans les *myélomes* gamma (48 %), que dans les *myélomes* bêta ; si une scène hémorragique clinique existe de façon à peu près égale dans ces deux types immunologiques de *myélome*, par contre l'absence de scène hémorragique, mais bilan de coagulation perturbé, se rencontre plus souvent dans les *myélomes* gamma (19,6 %) que dans les *myélomes* bêta (9,6 %).

Nous n'avons pas trouvé des troubles nets de l'hémostase en clinique et au laboratoire dans les 7 myélomes à protéines de Bence-Jones. Le petit nombre d'observations et l'inégalité de l'exploration interdisent toute conclusion hâtive dans cette variété immunologique de myélome.

b) Dans la *maladie de Waldenström*, au cours de 36 bilans pratiqués (sur 47 observations), 15 s'avèrent normaux et 21 perturbés, soit 58,3 %. Nos chiffres sont moins élevés que les 60-80 % de manifestations hémorragiques données par WASSERMANN. Sur ces 20 malades, 7 (19,4 %) étaient cliniquement indemnes d'hémorragies qui se manifestèrent ouvertement chez 14 autres (38,8 %). Dans cette affection, comme dans la maladie de Kahler, l'épistaxis attira l'attention par sa fréquence (6 fois), suivie par les gingivorragies (3 fois). Cinq de nos malades présentèrent des purpuras.

c) Quant aux *autres types de dysprotéïnémie*, rangés en 4 catégories : hémopathies aiguës, lymphomes malins, épithéliomas et divers, nous ne pouvons que tirer des notions d'ensemble, le nombre d'observations dans chaque catégorie étant trop limité.

22 bilans furent pratiqués sur 49 malades ; 13 furent normaux, 9, soit 40,9 %, présentèrent un trouble de l'hémostase. Cette perturbation fut une découverte d'examen systématique dans 4 cas (18,1 %) ; il s'agissait :

- d'un épithélioma de la langue (obs. 82) avec une β_2M anormale dans le sérum ;
- d'un épithélioma du poumon (obs. 366) ; l'immuno-électrophorèse et l'électrophorèse en gel d'amidon révélèrent une paraprotéine β_2A ;
- Les deux autres cas concernent des réticulo-lymphoses (obs. 122 et 111). Les protéines anormales étaient de mobilité gamma pour l'une et β_2A pour l'autre. Les hémorragies manifestes furent rencontrés 5 fois (22,7 %), dont 3 dans le groupe des hémopathies aiguës à type d'ecchymoses, de pétéchies et de gingivorragies. Il s'agissait enfin, dans les deux autres cas, d'une cirrhose

éthylrique avec β_2 M anormale (obs. 98) et d'un purpura rhumatoïde (obs. 150) dont le constituant anormal était une gamma-globuline.

B. NATURE DES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE (Tableau n° 15).

Fragilité capillaire.

Sur 94 myélomes dont l'hémostase fut complètement ou plus souvent, partiellement explorée :

- 7 présentèrent un signe de lacet positif (4 myélomes gamma et 3 myélomes bêta) ;
- 3 présentèrent un purpura ;
- 2 (myélomes gamma) avaient un temps de saignement (T.S.) prolongé, supérieur à 5 minutes.

L'association T.S. allongé et lacet positif ne fut constatée que chez un malade (gamma-myélome, obs. 25) ; purpura et lacet positif se trouvaient chez deux malades dont l'un (myélome bêta, obs. 310) était thrombopénique (59 000 plaquettes), l'autre, aussi un myélome bêta (obs. 183), avait un taux normal de plaquettes (170 000).

Tous les autres sujets mentionnés avaient un chiffre normal de plaquettes ou une rétraction normale du caillot.

Dans la *maladie de Waldenström*, nous relevons, sur 36 malades chez qui l'hémostase fut explorée de façon inégale :

- 5 avec un signe de lacet positif,
- 5 présentaient du purpura.
- La coexistence purpura et lacet positif s'observe chez un malade (obs. 224) avec cryoglobulinémie.
- 3 présentèrent un T.S. allongé,
- chez un seul (obs. 135), le T.S. perturbé s'associait à un signe du lacet positif et une thrombopénie (60 000 plaquettes) avec faible rétraction du caillot,
- du purpura et une thrombopénie extrêmement basse (8 000), qui ne monta jamais au-dessus de 32 000 éléments mm^3 , étaient présents (obs. 134) chez un malade chez qui les hémorragies à type d'épistaxis et d'hématémèses étaient au premier plan.

Les autres malades ne présentèrent pas de thrombopénie.

Dans le groupe des *autres dysprotéinémies*, nous relevons deux signes du lacet positif : dans un cas, au cours d'une leucémie aiguë (obs. 29) avec thrombopénie en fin d'évolution, dans un autre cas (obs. 111), chez un éthylique avec une paraprotéine β_2A .

Plaquettes sanguines.

Nous avons pris pour base le chiffre initial de plaquettes avant que toute thérapeutique antimitotique soit entreprise.

Chez les *myélomes*, sur 69 numérations plaquettaires entreprises, 11 (7 myélomes gamma et 4 myélomes bêta) furent abaissées au-dessous de 80 000 par millimètre cube. Dans deux autres cas (myélomes bêta), les chiffres étaient normaux à 195 000 (obs. 385) et 185 000 plaquettes/mm³ (obs. 335), mais celles-ci se montrent, sur lame, grosses et isolées. Chez les 53 autres, l'aspect des plaquettes et le chiffre étaient normaux.

Dans la *maladie de Waldenström*, au cours de 26 numérations plaquettaires, nous rencontrâmes 4 thrombopénies de 34 000 (obs. 12), 50 000 (obs. 129), 8 000 (obs. 134) et 60 000 (obs. 135). Dans deux autres cas (obs. 70 et 391), les plaquettes apparaissaient très grosses, rondes et isolées. Les 20 autres sujets avaient des plaquettes normales.

Quant aux *autres dysprotéinémies*, sur 15 examens effectués, 12 s'avéraient normaux. Les anomalies ne furent rencontrées que dans les hémopathies aiguës : thrombopénie dans 2 cas, une leucose à plasmocytes (obs. 403) avec 55 000 plaquettes ; une réticulo-myélose (obs. 132) avec 60 000 plaquettes ; anomalies morphologiques dans une myélose aleucémique (obs. 250) avec 960 000 plaquettes/mm³, celles-ci géantes et isolées, la moelle étant d'ailleurs hyperthrombocytaire.

Rétraction du caillot.

Chez 25 *myélomes* examinés, 22 avaient une rétraction normale, 3 une rétraction faible :

— dans un cas (myélome gamma, obs. 171), il s'y associait une thrombopénie,

TABLEAU N° 15 - COAGULATION

Type		Bilans prati- qués	Lacet +	Pur- pura	T.S.		Plaquettes		Rétraction du caillot		Activité plaquet- taire du sérum diminuée	T. de C.	
		Nbre			N	allongé	N	abaissées < 80 000	N	perturb.		N	allongé
M Y E L O M E S	γ	56	4	1	6	2	38	7	14	2	2	15	6
	β ² A	31	3	2	3		13	4 + 2 grosses isolées	7	1	1	5	2
	γμ	7					5		1			2	
	Total	94	7	3	9	2	56	11 + 2	22	3	3	22	8
Maladies de Waldenström . (β ² M)		36	5	5	2	3	20	4 + 2 grosses isolées	14	5	2	16	4
Hémopathies aiguës		7	1	1			1	2 + 1 grosses	3			2	
Lymphomes malins		5	1				5		2			1	1
Epithéliomas .		6					4		1				
Divers inclas- sables		4		1			2		2			2	

DANS LES DYSPROTÉINÉMIES

Temps de Howell Tol. à l'héparine		Activité prothrombinique			Taux différentiels perturbés	Consommation de prothrombine		Temps de thrombine		Thrombo-élastogramme		T.G.T. perturbé	Anti-coagulants	Fibrinolyse
N	allongé	100-80%	80-60%	< 60 %		N	perturbée	N	allongé	N	perturbé			
5 13	1 3	12	12	8	8	17	3	12	3	8	9	1	3	3
1 4	1 2	4	10	4		4	3	5		3	3			
		2	1	1		1		1						
5 17	2 5	18	23	13	8	22	6	18	3	11	12	1	3	3
11 7	2 2	18	13	3	5	19	7	11		12	6	1		
1		1	1			2	1	1						
			2	1	1	2		1		2				
		1		1	1					1				
		1	1	1	1	1	1	1			1			

- chez un autre (myélome gamma, obs. 121), il s'agissait d'une cryoglobulinémie avec plaquettes normales et $10 \text{ g } ^0/_{00}$ de fibrinogène,
- enfin, le myélome bêta (obs. 140) avait un chiffre de plaquettes normales (159 000) et $6,50 \text{ g } ^0/_{00}$ de fibrinogène,

Dans 19 examens pratiqués dans la *maladie de Waldenström*, 14 furent normaux. Dans les 5 autres examens, le caillot était irrétractile ; pour 3 d'entre eux (obs. 129, 134, 135), il s'y associait une thrombopénie, pour les deux autres (obs. 33 et 99), il n'y avait pas de thrombopénie, le taux de fibrinogène était normal, mais nous n'avons pas de renseignements sur la morphologie plaquettaire.

Activité plaquettaire du sérum.

Au cours du *myélome*, cet examen, à trois reprises, fut perturbé (2 myélomes gamma et 1 myélome bêta). Chez un de nos myélomes gamma (obs. 297), le thrombélastogramme était anormal ($r+k$ allongé à 40) et l'amplitude diminuée ($\text{Emx}=67$) ; il n'y avait pas de thrombopénie, mais une consommation de prothrombine perturbée. Cette observation a été étudiée en détail par VIALA et THOUVEREZ (obs. 28). Dans le myélome bêta (obs. 261), il s'agissait d'un déficit en facteur plaquettaire 3 avec consommation de prothrombine perturbée ; le thrombélastogramme était normal.

Dans la *maladie de Waldenström*, l'anomalie fut rencontrée en deux fois. Dans un cas, il s'agit de l'observation n° 134, dont nous avons déjà fait mention à propos des thrombopénies ; ajoutons que le thrombélastogramme était pincé comme il est d'usage dans ces cas : $r+k=60$, $\text{Emx}=28$. Dans l'autre cas (obs. 393), il n'y avait pas de thrombopénie, mais un thrombélastogramme très anormal : $r+k=35$ $k=\infty$, $\text{Emx}=22$.

Consommation de prothrombine.

28 examens furent pratiqués dans le *myélomes*, 6 furent trouvés anormaux (3 myélomes gamma, 3 myélomes bêta). Chez les myélomes gamma, un seul (obs. 227) présentait une

thrombopénie ; les plaquettes étaient normales chez les deux autres et en particulier dans l'observation 397 déjà mentionnée. Chez les myélomes bêta, un (obs. 310) était thrombopénique ; nous n'avons pas de renseignements sur le chiffre des plaquettes de l'observation 64 ; quant au troisième (obs. 261), nous en avons parlé au sujet de l'activité plaquettaire du sérum.

Dans la *maladie de Waldenström*, nous trouvons 7 résultats perturbés sur 26 examens. Dans 4 cas, il s'y associait une thrombopénie (obs. 12, 129, 134, 135). L'un d'entre eux (obs. 129) avait aussi un déficit en facteur antihémophilique B, une activité plaquettaire du sérum diminuée. En ce qui concerne les trois autres, chez un seul, l'activité plaquettaire du sérum était diminuée (obs. 393). Les plaquettes étaient normales chez les deux autres (obs. 99 et 213).

Dans le cadre des *autres dysprotéïnémies*, nous relevons une anomalie sur 7 examens. Il s'agit de la leucose à plasmocytes (obs. 403) avec thrombopénie, dont nous avons déjà fait mention.

Temps de coagulation.

Dans les *myélomes*, il est modérément allongé, supérieur à 15 minutes dans 8 observations sur 30 : 6 fois des myélomes gamma, 2 fois des myélomes bêta.

Au cours de la *maladie de Waldenström*, nous relevons 4 anomalies sur 20 observations ; dans 2 de ces cas, il était à 29 minutes et à 40 minutes (obs. 33 et 391).

Dans les *autres dysprotéïnémies*, sur 6 observations, nous notons un allongement dans une réticulo-lymphose (obs. 122) avec un constituant gamma anormal.

Temps de Howell et Test de tolérance à l'héparine.

Le temps de Howell est dans l'ensemble peu perturbé. Sur 7 myélomes, 2 (1 myélome gamma, obs. 279 et 1 myélome bêta, obs. 183) présentèrent un allongement à 3 minutes. Le même ordre d'allongement est noté deux fois (obs. 129 et 135) sur 13 examens dans la maladie de Waldenström.

Par contre, le test de tolérance à l'héparine *in vitro* s'est révélé plus souvent anormal. Sur 22 myélomes examinés, 5 avaient un test perturbé : les 3 myélomes gamma avaient un temps de Quick abaissé (obs. 119, 144, 227), les temps de thrombine étant normaux ; les 2 myélomes bêta (obs. 140, 183) n'avaient pas de modification du temps de Quick et du temps de thrombine.

Au cours des *maladies de Waldenström*, sur 9 examens, nous relevons 2 tests perturbés (obs. 391 et 393) ; le temps de Quick était modérément abaissé et le temps de thrombine normal.

Parmi les *autres dysprotéïnémies*, nous notons une anomalie dans la lymphoréticulose (obs. 122) déjà mentionnée, le temps de Quick était très allongé et le temps de thrombine normal.

Thrombélastogramme.

Nous avons trouvé ses valeurs modifiées de façon fréquente, aussi bien dans la maladie de Kahler (12 fois sur 23 examens), que dans la maladie de Waldenström (6 fois sur 18 examens).

1. Allongements des segments horizontaux.

Ainsi que VIALA et THOUVEREZ, nous retenons les allongements très nets quand la somme des constantes $r+k$ est égale ou supérieure à 40. Cette perturbation est retrouvée 8 fois dans les 23 myélomes : un seul myélome bêta (obs. 183) et 7 myélomes gamma (obs. 19, 121, 137, 144, 168, 273, 297) ; chez ceux-ci, l'activité prothrombinique globale est inférieure à 60 %, sauf dans la dernière observation (297) ; dans 3 cas, le temps de thrombine est allongé (obs. 137, 168 et 273).

Dans la *maladie de Waldenström*, nous retrouvons 4 allongements de $r+k$ (obs. 129, 134, 391 et 393) ; l'activité prothrombinique globale dépasse 60 % et il n'y a pas d'allongement du temps de thrombine.

2. Diminution de l'amplitude maxima.

Un pincement des deux branches du thrombélastogramme se constate souvent, même en l'absence de thrombopénie et parfois, en outre, en présence d'un taux de fibrinogène élevé.

Nous n'avons pris en considération que les cas où l'amplitude (Emx) était inférieure à 100. Ainsi, 7 diminutions de l'amplitude sont trouvées sur 23 *myélomes*, 2 *myélomes* bêta (obs. 140 et 310) et 5 *myélomes* gamma (obs. 61, 144, 168, 171 et 297). La thrombopénie n'était constatée que dans 2 cas (obs. 310 et 61).

Dans la *maladie de Waldenström*, nous constatons 6 pincements (obs. 129, 134, 135, 213, 391, 393), les trois premières observations citées comportaient aussi une thrombopénie.

Complexe prothrombinique.

En ce qui concerne les *myélomes*, le taux d'activité prothrombinique globale mesuré chez 54 malades est 18 fois normal au-dessus de 80 %, 23 fois abaissé entre 60 et 80 % (la baisse touche 12 *myélomes* gamma, 10 *myélomes* bêta et un *myélome* à protéines de Bence-Jones) ; les taux inférieurs à 60 % sont rencontrés 13 fois : 8 fois chez les *myélomes* gamma, 4 fois chez les *myélomes* bêta, et une fois chez un *myélome* à protéines de Bence-Jones (obs. 195). Dans ce dernier cas, ce « taux de prothrombine » fut le seul test d'hémostase pratiqué chez ce malade ; faute de renseignements plus complets, nous nous contentons de le mentionner.

Au cours des *maladies de Waldenström*, sur 34 examens, nous relevons 18 fois des taux normaux, 13 fois des taux compris entre 80 et 60 % et 3 fois un abaissement au-dessous de 60 %.

Dans le cadre des *autres dysprotéinémies*, sur 10 examens pratiqués, 3 sont normaux, 4 modérément abaissés et 3 franchement anormaux en dessous de 60 %. Il s'agissait alors (obs. 122) d'une lympho-réticulose dont nous avons déjà parlé, d'un épithélioma du poumon (obs. 366) chez un éthylique avec aspect normal de la β_2A , et enfin (obs. 98) d'une cirrhose éthylique avec β_2M anormale.

Des *dosages différentiels* des différents éléments du facteur prothrombinique ont été pratiqués 18 fois chez les malades dont le temps de Quick était allongé.

L'anomalie constatée avec le plus de fréquence est alors une baisse isolée de la proconvertine-facteur Stuart : 7 cas, dont 5 myélomes et 2 maladies de Waldenström (Tableau n° 16).

TABLEAU N° 16

Complexe prothrombinique	Myélomes		Maladies) de Waldenström	Autres dyspro- téinémies
	Gamma	Bêta _a		
Abaissement de { proconvertine facteur Stuart ...	5		2	
Abaissement de proaccéléline			1	1 (obs. 111)
Abaissement de prothrombine vraie.	1			
Abaissement de proconvertine + prothrombine			2	1 (obs. 82)
Abaissement de proconvertine + proaccéléline	1			1 (obs. 98)
Déficit des trois facteurs	1			
Facteurs normaux	1		1	
	9		6	3

Les dosages différentiels peuvent révéler un abaissement simultané des trois facteurs, prothrombine vraie, complexe VII, facteur V (obs. 168, myélome gamma), ou au contraire, paradoxalement, les révéler à peu près normaux : un myélome gamma (obs. 144) et une maladie de Waldenström (obs. 393).

L'allongement du temps de Quick, constaté avec la fréquence que nous venons de dire au cours des dysprotéinémies, doit relever de causes diverses. On peut invoquer un défaut de synthèse de la prothrombine ou de ses cofacteurs, la présence d'un anticoagulant circulant, la formation de complexes inactifs entre la prothrombine et les facteurs prothrombiniques, ou encore, on peut penser que la dysglobulinémie est capable d'allonger artificiellement le temps de Quick.

1. Un *défaut de synthèse* des divers éléments du complexe prothrombinique est parfaitement concevable dans certaines dysglobulinémies où viennent se surajouter des lésions hépatiques. Tel semble être le cas des « autres dysprotéinémies » où les trois sujets examinés étaient tous éthyliques : obs. 111, lymphoréticulose avec β_2A anormale ; obs. 82, épithélioma de la langue avec β_2M anormale ; obs. 98, cirrhose éthylique.

2. Nous n'avons pas dans cette étude recherché systématiquement l'existence d'un *anticoagulant* à activité antithromboplastine.

Pareil anticoagulant existait certainement dans l'observation 137 (myélome gamma) qui a été étudiée par FAVRE-GILLY ; en effet, l'adjonction d'un plasma normal n'entraînait pas d'abaissement du temps de Quick du plasma du malade. Mais l'anticoagulant ainsi décelé possédait avant tout une activité *antithrombine*, avec allongement du temps de thrombine. Dans nos myélomes gamma, nous possédons deux autres observations (obs. 168 et 273) où existe un temps de thrombine allongé ; elles comportaient aussi une baisse de l'activité prothrombinique globale ; mais, nous n'avons pas effectué les recherches nécessaires permettant d'affirmer qu'il s'agissait d'un anticoagulant à la fois antithrombine et antithromboplastine.

Enfin, nous avons remarqué que quelques observations font état d'un allongement du temps de Quick, alors que les dosages différentiels sont à peu près normaux : ce phénomène fait suggérer une activité anticoagulante dans le plasma.

3. HENSTELL suppose que les *facteurs peuvent être adsorbés par la protéine anormale*. Il se formerait des complexes inactifs ; néanmoins, la précipitation de la paraprotéine pourrait libérer les facteurs de la coagulation de ce complexe. Cela expliquerait le raccourcissement du temps de Quick d'un plasma normal par adjonction d'une solution concentrée de macroglobuline.

M^{me} MÉNACHÉ interprète plutôt ce phénomène comme une activation non spécifique des facteurs de la coagulation par la macroglobuline, et elle émet au contraire l'hypothèse d'une consommation excessive des facteurs de la coagulation due

à l'effet accélérateur de la macroglobuline sur l'ensemble des phénomènes de la coagulation.

Cette hypothèse, comme celle d'HENSTELL, s'accorderait bien avec le fait que les baisses du taux de prothrombine sont surtout le fait des dysglobulinémies majeures.

Temps de thrombine.

Nous serons très brefs, car nous avons déjà parlé de cet examen plus haut.

- Sur 21 *myélomes* examinés, 3 (*myélomes gamma*) présentèrent un allongement du temps de thrombine.
- Sur 11 *maladies de Waldenström*, il n'y avait pas de modifications notables.
- Il en fut de même dans les trois autres *dysprotéinémies* explorées.

Fibrinogène et fibrinolyse.

Sur 32 *myélomes* examinés, répartis en 13 hommes et 19 femmes (Tableau n° 17), nous trouvons une fibrinémie élevée comprise entre 5 et 9 g/l dans 10 cas dont 8 sont des *myélomes gamma*. 21 fois la fibrinémie varie de 2 à 3 g. Dans un seul *myélome bêta*, nous l'avons trouvée inférieure à 2 g.

Sur 24 *macroglobulinémies*, groupant 14 hommes et 10 femmes, 8 fois la fibrinémie est supérieure à 5 g/l (6 hommes pour 2 femmes), 15 fois, elle est comprise entre 2 et 5 g et une fois seulement elle atteint 1,80 g chez une femme.

En somme, une hyperfibrinémie indiscutable est constatée dans un contingent représentant un tiers des cas, aussi bien dans les *myélomes* (surtout *gamma*) que dans la maladie de Waldenström. A part la dysprotéinémie que présentaient en commun tous ces malades, nous n'avons pas trouvé de causes surajoutées pouvant favoriser l'augmentation du taux de fibrinogène, comme une phlébite, une pleurésie ou un syndrome rhumatismal.

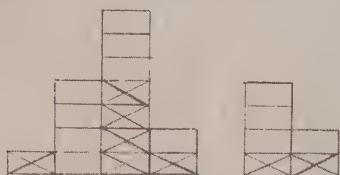
La fibrinolyse apparaît peu fréquente et d'intensité modérée dans les *myélomes*, 3 fois sur 40. Il s'agissait de 3 *myélomes*

Taux de Fibrinogène (g/100)

Femme
Homme



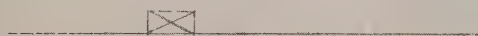
Tableau - 17



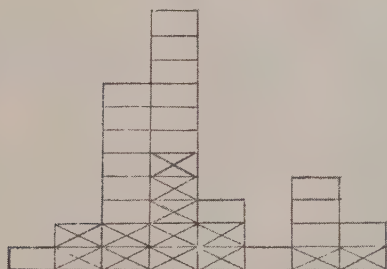
Y



B₂A



YH

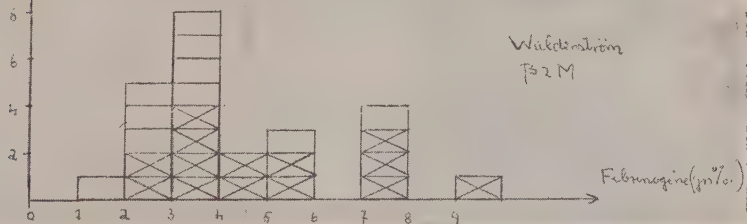


Total des
Myélomes

Nombre
de cas



Waldenström
B2M



Fibrinogène (g/100)

gamma (obs. 137, 144, 297) où la scène hémorragique était cliniquement manifeste, la fibrinolyse ne venant que s'ajouter à d'autres troubles de l'hémostase sur lesquels nous nous sommes déjà étendu.

Nous n'avons pas constaté de fibrinolyse dans la maladie de Waldenström et au cours des autres dysprotéinémies étudiées.

CONCLUSION

En somme, en ne considérant que les myélomes et les maladies de Waldenström, et en tenant bien compte que les bilans de coagulation furent pratiqués de façon discriminatoire, on peut dire que les troubles hémorragiques sont plus fréquents dans la macroglobulinémie de Waldenström que dans la maladie de Kahler ; c'est là une notion admise par la majorité des auteurs. Des troubles de l'hémostase sans traduction clinique affectent plus volontiers les myélomes gamma que les myélomes bêta.

Les anomalies se traduisent par :

- a) *une thrombopénie* : 23 % dans les myélomes bêta (4/17) ; 15 % dans les myélomes gamma (7/45) ; 17 % dans la macroglobulinémie (4/24) ;
- b) *une baisse isolée de la proconvertine-facteur Stuart*, surtout chez les myélomes gamma ; il s'y associe un déficit en prothrombine vraie dans la maladie de Waldenström ;
- c) *des aspects anormaux du thrombélastogramme*, plus fréquents dans les myélomes gamma et dans la maladie de Waldenström ;
- d) *un trouble de la consommation de prothrombine* à peu près égale dans les deux types de paraprotéinémies : 21 % dans les myélomes et 27 % dans la macroglobulinémie ;
- e) *la fragilité capillaire* reste plus fréquente dans la maladie de Waldenström.

C. PATHOGÉNIE DES ANOMALIES OBSERVÉES.

Un seul mécanisme peut difficilement expliquer la variété des troubles observés. Certains n'ont pas de rapport avec la présence d'une protéine anormale. On peut ainsi envisager :

1. *Des troubles plasmatiques.*

A propos de l'allongement du temps de Quick, nous avons déjà examiné le rôle éventuel joué par :

- a) un défaut de synthèse des facteurs prothrombiniques ;
- b) la présence d'un anticoagulant circulant.

2. *La thrombopénie.*

Elle semble liée à l'étouffement de la moelle qui est envahie par les cellules anormales : plasmocytes, éléments lympho-réticulaires ou leucoblastes. Dans les cas de splénomégalie coïncidant avec des stigmates d'hémolyse, on peut évoquer un hypersplénisme.

3. *La paraprotéine elle-même.*

Diverses hypothèses reposant sur des faits cliniques ou expérimentaux essayent de rattacher les manifestations hémorragiques à la nature de la paraprotéine elle-même. En effet, à la suite d'injection de dextran à 6 %, utilisé dans le traitement du shock, on a pu voir apparaître des épistaxis, des fibrinopénies et des allongements transitoires du temps de Quick. BEHRMANN et HARTMANN, DAVIDSON et STERN ont reproduit ces expériences chez le lapin et ont observé des troubles capillaires et une thrombopénie.

Il était séduisant d'établir une analogie entre l'effet des macromolécules et la paraprotéine.

a) Pour LUSCHER et LABHART, certaines anomalies de la *transformation du fibrinogène en fibrine* doivent être interprétées comme un engainement de la profibrine par une « gaine colloïdale » formée par la protéine anormale. Après isolement d'une macroglobuline, LONG et coll. démontrent son action inhibitrice sur la proconvertine et la proaccélélerine.

b) *L'enrobage des plaquettes* par la protéine anormale, selon PACHTER et JOHNSON, serait responsable du défaut de libération du facteur 3 plaquettaire ; ces auteurs remarquent qu'un effet analogue peut être obtenu avec du dextran. Après désintégration par ultra-sons, l'activité plaquettaire était rétablie.

c) L'action de *la paraprotéine sur les capillaires* est considérable, mais divers mécanismes s'y associent : hyperviscosité sanguine avec formation de rouleaux érythrocytaires qui favorisent l'augmentation de la pression hydrostatique locale ; le rôle « capillorotoxique » de la paraprotéine a été invoqué par Jean BERNARD à propos des purpuras dysglobulinémiques.

d) Nous avons déjà évoqué le rôle de *la protéine anormale* dans les modifications du *complexe prothrombinique*.

Nous pouvons, avec VIALA et THOUVEREZ, essayer d'établir une cohésion entre les divers troubles rencontrés, en prenant pour unité le déficit fonctionnel plaquettaire lié à un mécanisme d'enrobage par la paraprotéine. On aboutirait :

1^o à un type d'anomalies de l'hémostase constitué par :

- un taux de plaquettes normal,
- un trouble de la consommation de prothrombine du sérum,
- un déficit de l'activité plaquettaire du sérum,
- un temps de Quick modérément allongé,
- un test de tolérance à l'héparine souvent perturbé,
- un thrombélastogramme nettement modifié : allongement des segments r et k, et surtout, baisse de l'amplitude maxima,
- l'absence de déficit en facteur antihérophilique A et B.

2^o Un deuxième type, considéré comme un mode mineur du précédent, se définirait par un pincement des segments du thrombélastogramme sans qu'existent ni thrombopénie, ni troubles de la consommation de prothrombine.

CHAPITRE V

ASPECTS BIOCHIMIQUES

I. PROTÉINURIE

La présence d'une protéinurie s'observe avec une fréquence variable dans les 315 cas de dysprotéïnémie chez qui la recherche fut entreprise. Celle-ci fut d'ailleurs effectuée par des méthodes diverses, soit méthodes chimiques banales pour certains, soit, pour d'autres, méthodes électrophorétique et immuno-électrophorétique après concentration des urines.

A. LE PREMIER POINT A EXAMINER CONCERNE L'ABSENCE DE RENSEIGNEMENTS (voir Tableau 18).

— Pour les gamma-myélomes :

21/146, soit 14,4 %

— Pour les bêta-myélomes :

12/87, soit 13,8 %

— Pour les maladies de Waldenström :

2/47, soit 4,2 %

— Pour les autres dysprotéïnémies :

12/50, soit 24 %

et en traitant à part ceux qui sont immunologiquement inclassables, on obtient :

4/29, soit 13,8 %

Donc, en admettant qu'il y a plus de chances pour que l'absence de renseignements signifie absence de protéinurie, on pourra penser que les évaluations trouvées pour la maladie de Waldenström seront plus exactes et correspondront assez bien à un maximum.

TABLEAU N° 18

Type	Nbre	Nbre de renseignements	Pas de protéinurie		Protéinurie		Pas de détail	Présence de protéine de Bence-Jones				Pas de B.J.			
			Nbre	% max.	Nbre	% max.		B.J. total	B.J. isolée	B.J. associée		Tubulopathie	Autres aspects		
										Nbre	% min.				
														Nbre	% min.
M															
Y	146	21	125	27	98	78,4 %	28	43	44,0 %	33	2	1	26		
E															
L	87	12	75	16	59	78,6 %	17	26	44,0 %	20	6		16		
O															
M	32	—	32	—	32	100 %	—	31	96,8 %	25	6		1		
E															
S	265	—	232	43	189	81,4 %	45	100		78	2	1	43		
Maladies de Waldenström (β ² M) ...	47	2	45	21	24	53,3 %	7	10	41,5 %	8			7		
Hémopath. aiguës..	8	1	7		7	100 %	1	5		4		1	1		
Lymphomes malins	9		9	5	4	44,4 %	2	1		1			1		
Epithéliomas	12	3	9	4	5	55,5 %	1	2		2			2		
Divers	21	8	13	6	7	53,8 %	2	4		1	1	2	1		

B. LA COMPARAISON ENTRE MYÉLOMES BÊTA ET GAMMA.

Le pourcentage de sujets pour lesquels nous manquons d'informations est équivalent dans les deux variétés.

a) *L'absence de protéinurie*

peut être appréciée, soit sur le chiffre global des sujets examinés, soit sur le chiffre des sujets pour lesquels on possède un examen précis : soit donc une évaluation oscillant entre deux chiffres minimum et maximum.

	Taux maximum	Taux minimum
Gamma-myélomes	27/125=21,6 %	27/146=18,5 %
Bêta-myélomes ..	16/75 =21,3 %	16/87 =18,4 %

Ces chiffres sont, sans qu'un calcul soit nécessaire, absolument superposables. En procédant de façon analogue, on pourrait évaluer la présence de *protéinurie*.

	Taux maximum	Taux minimum
Gamma-myélomes	98/125=78,4 %	98/146=67,1 %
Bêta-myélomes ..	59/75 =78,6 %	59/87 =67,8 %

Il n'y a donc pas, dans les deux types, de différence appréciable dans la fréquence de la protéinurie qui varie entre 67 et 78 %. Les chiffres cités dans la littérature sont plus faibles : 61 % pour BAYRD et HECK, 65 % pour GESCHICKTER.

b) *La présence de la protéine de Bence-Jones (B.J.).*

Nous avons d'abord rassemblé, pour chaque variété immunologique, tous les cas chez qui fut constatée une protéinurie quelle que soit la nature de celle-ci, puis nous avons établi le pourcentage des cas qui présentaient une protéine de Bence-Jones urinaire. Nous avons ainsi obtenu 44 % de *protéine de B.J.*, aussi bien dans les gamma (43/98) que dans les bêta myélomes (26/59).

Ceci correspond à une évaluation minimum.

L'évaluation maximum est donnée en excluant les cas chez lesquels on n'a pas de renseignements sur le caractère de la protéinurie, soit :

Gamma-myélomes	43/70=61,4 %
Bêta-myélomes	26/42=61,9 %

Donc, nous obtenons encore des chiffres *absolument comparables* pour les deux catégories immunologiques.

La véritable estimation doit se situer entre les deux valeurs, plutôt plus proche de la seconde, puisque, dans les cas où l'on sait à quoi s'en tenir, on trouve 61 % de protéines de B.J.

c) Le problème *protéine de B.J. isolée ou associée*, et autres protéinuries, doit être étudié cette fois uniquement sur les cas bien caractérisés.

— *Protéine de B.J. isolée :*

Gamma-myélomes	33/70=47 %
Bêta-myélomes	20/42=47,6 %

— *Protéine de B.J. associée :*

Gamma-myélomes	10/70=14,3 %
Bêta-myélomes	6/42=14,2 %

La protéine de B.J., dans un nombre de cas plus restreints, peut coexister avec d'autres types de protéines urinaires. Les tracés électrophorétiques pouvaient montrer, soit des aspects liés à une glomérulo-néphrite ou à une pyélo-néphrite, soit, plus rarement, des aspects de tubulopathie ; cette dernière éventualité a été retrouvée deux fois sur les dix tracés de myélome gamma.

— *Autres protéinuries :*

Gammam-yélomes	27/70=38,7 %
Bêta-myélomes	16/42=38,2 %

On retrouve donc l'étroit parallélisme entre ces deux types immunologiques. Il convient de noter que le seul tracé de tubulopathie appartient encore à un myélome gamma. Par contre, un seul sujet sur les 32 myélomes à protéine de B.J., éliminait une protéine sans caractère de thermo-solubilité.

Il s'agissait (obs. 270) d'une femme de 74 ans, venue consulter dans un Service de Rhumatologie (Pr RAVAUULT) pour des douleurs lombaires et frontales. La radiographie fut éloquente : lacunes crâniennes et costales, accompagnées d'un tassement vertébral de D12 et L1. Le myélogramme révéla d'indiscutables plasmocytes myélomateux, l'électrophorèse du sérum montra un tracé avec un constituant anormal qui s'avéra comme étant une protéine de B.J. La protéinurie était faible, ne dépassant guère 0,10 g/l. L'azotémie peu élevée (0,22) ; la calcémie (100 mg) et la phosphorémie (39 mg) étaient normales.

C. LA MALADIE DE WALDENSTROM.

La protéinurie reste assez fréquente comme en témoignent les chiffres cités dans la littérature. KAPPELER cite 19 fois une protéinurie sur 21 cas, MICHON 6 fois sur 7. Dans notre statistique, nous obtenons les résultats suivants :

— *Fréquence de la protéinurie.*

Taux maximum $24/45 = 53,3 \%$

Taux minimum $24/47 = 51,0 \%$

— *Présence de la protéine de B.J. :*

Taux minimum $10/24 = 41,5 \%$

Taux maximum $10/17 = 58,8 \%$

(en excluant les 7 cas sur lesquels on n'a pas de renseignements)

La présence de la protéine de B.J. dans la maladie de Waldenström a été bien étudiée par CREYSSSEL et FINE ; KAPPELER l'a notée dans 14 % des cas, OLMER donne des fréquences moindres : une fois sur 6 cas.

En somme, quand la protéinurie est présente, la fréquence de la protéine de B.J. est à peu près équivalente dans le myélome et la maladie de Waldenström.

Ce qui, par contre, apparaît nettement significatif (par le test χ_2), c'est la moindre fréquence des protéinuries dans la maladie de Waldenström (51 à 53 %) que dans le myélome (67 à 78 %).

D. AUTRES DYSPROTÉINÉMIES.

- Fréquence de la protéinurie : $23/38 = 60\%$
- Protéine de B.J. urinaire : $12/23 = 52\%$.

Le manque d'homogénéité dans ce groupe nous empêche de faire un raisonnement statistique valable. Il semblerait que les fréquences de protéinurie et de protéine de B.J. s'approcheraient de celles trouvées dans le myélome.

a) *Hémopathies aiguës.*

Nos cas se groupent de la façon suivante :

- 2 cas de leucémie aiguë,
- 3 cas de leucémie à plasmocytes,
- 1 cas de réticulo-myélose,
- 1 cas de myélose aleucémique.

Tous présentèrent une protéinurie : celle-ci s'avéra comme de nature banale chez une des leucémies aiguës (obs. 24) ; nous ne disposons pas de renseignements sur la protéinurie dans l'autre leucémie aiguë (obs. 29).

La protéine de B.J. est retrouvée de façon certaine chez la réticulo-myélose (obs. 132) et chez un malade (obs. 299) atteint de leucémie à plasmocytes ; dans ce cas d'ailleurs, l'immuno-électrophorèse montra un tracé anormal à caractère de protéine de B.J. sérique.

Chez le malade atteint de myélose aleucémique (obs. 250), la protéine de B.J. voisinait avec une protéine urinaire de caractère banal. Nous ne disposons pas de renseignements sur les deux autres cas qui éliminaient une protéine de B.J.

b) *Lymphomes malins.*

Dans 4 cas sur 9, une protéinurie fut détectée ; une fois sur les 4 cas, il s'agissait d'une protéine de B.J.

c) *Epithéliomas.*

Sur les 9 sujets, 5, soit $55,5\%$, présentèrent une protéinurie. Celle-ci s'avéra comme étant tout à fait banale :

- chez un malade (obs. 138) porteur d'un épithélioma du rein G.

- chez un malade (obs. 210) porteur d'un épithélioma de la prostate,
- chez un malade (obs. 317) porteur d'un épithélioma gastrique.

Une protéine de B.J. isolée fut retrouvée (obs. 199) dans un cas de cancer de la prostate, et (obs. 293) chez un malade atteint d'un épithélioma de la petite courbure de l'estomac (Service du Dr FRAISSE, Saint-Etienne).

d) *Cas divers.*

Les renseignements dont nous pouvons faire usage dans ce groupe de dysprotéïnémies sont trop disparates pour que nous puissions discuter chaque cas de façon valable. Néanmoins, nous nous étendrons davantage sur un cas de tubulopathie avec protéine de B.J. (obs. 225).

Il s'agit d'une femme de 63 ans, hospitalisée dans le Service d'Hématologie (Pr CROIZAT-Pr REVOL) pour anémie à 2 millions de globules rouges et température à 38°6, la V.S. était à 80 %.

Le bilan pratiqué révéla de nombreuses lésions organiques :

- Tuberculose pulmonaire du lobe supérieur gauche excavé, avec présence de bacilles de Koch dans les crachats.
- La radiographie du bassin montra des lésions d'ostéoporose, un aspect érodé des ailes iliaques et du pubis ; les fémurs étaient ostéoporotiques.

Au point de vue rénal :

- L'U.I.V. mit en évidence une hypoplasie du rein gauche avec retentissement fonctionnel.
- La protéinurie (banale et de type B.J.) était à 1 g⁰/₀₀, l'électrophorèse des urines montra un tracé de tubulopathie. L'urée sanguine, discrètement augmentée (0,65) à l'entrée, s'éleva deux mois plus tard à 0,95.

II. CHOLESTÉROL

La cholestérolémie a été dosée chez 43 sujets atteints de dysprotéinémies, répartis de la façon suivante :

- 36 myélomes, dont 17 hommes et 19 femmes,
- 7 macroglobulinémies, dont 4 hommes et 3 femmes.

Les valeurs se situent pour les myélomes entre 0,90 g et 4 g/l, et pour les macroglobulinémies de Waldenström, entre 1 g et 3 g/l.

Etant donné le type de distribution des valeurs normales de la cholestérolémie, nous avons calculé la moyenne et l'écart-type dans l'échantillon étudié à partir des valeurs logarithmiques.

Pour l'ensemble des dysprotéinémies, la moyenne est de 1,74 g/l, avec un intervalle de sécurité moyenne de 1,6 à 1,9.

En somme, la cholestérolémie se situe dans une zone normale plutôt basse. Des constatations analogues ont été faites par OLMER, quoiqu'il signale un abaissement du taux plus marqué dans la maladie de Waldenström.

III. MOBILITÉ SÉRIQUE DES PARAPROTÉINES

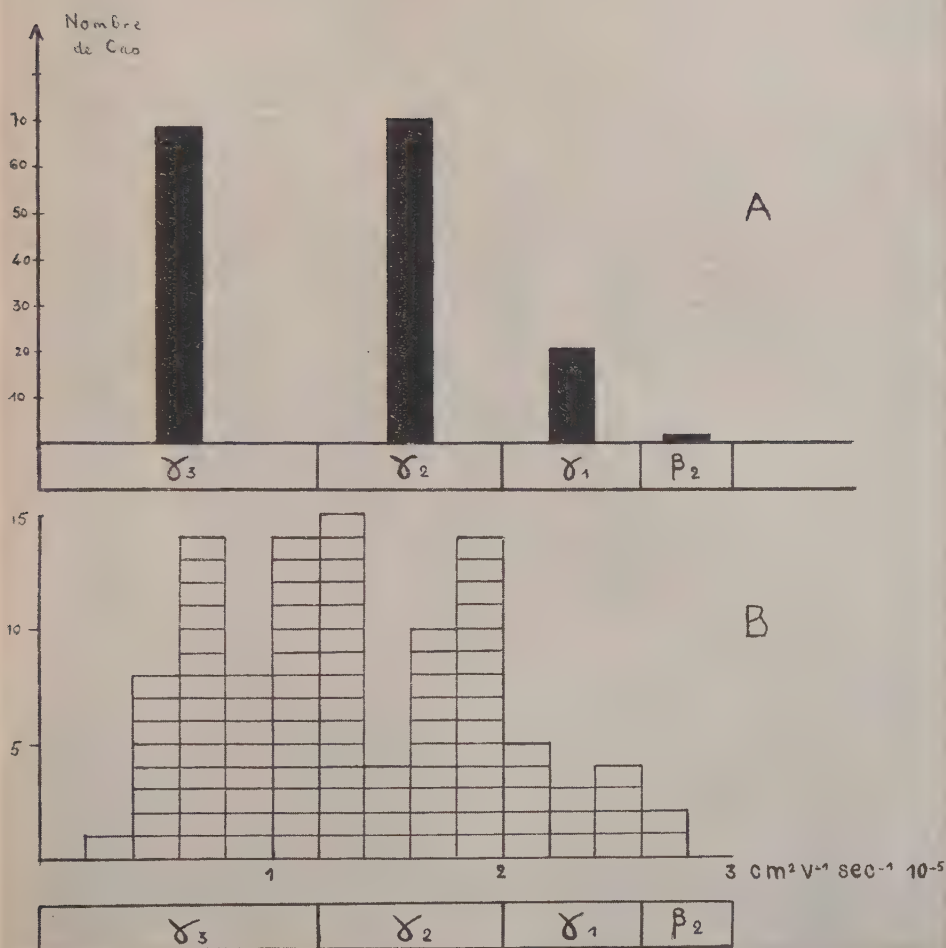
A. ELECTROPHORÈSE LIBRE.

Nous rapportons les valeurs de mobilité obtenues pour 215 dysprotéinémies qui ont été examinées en électrophorèse en veine liquide, selon la technique de TISELIUS.

Nombre de sérums examinés	Type immunologique
102	γ
59	β_2A
14	$\gamma\mu$
40	β_2M

Nous avons réuni dans les histogrammes (Tableaux 19 à 22), la distribution des fréquences de chacun des types immunologiques de paraprotéine.

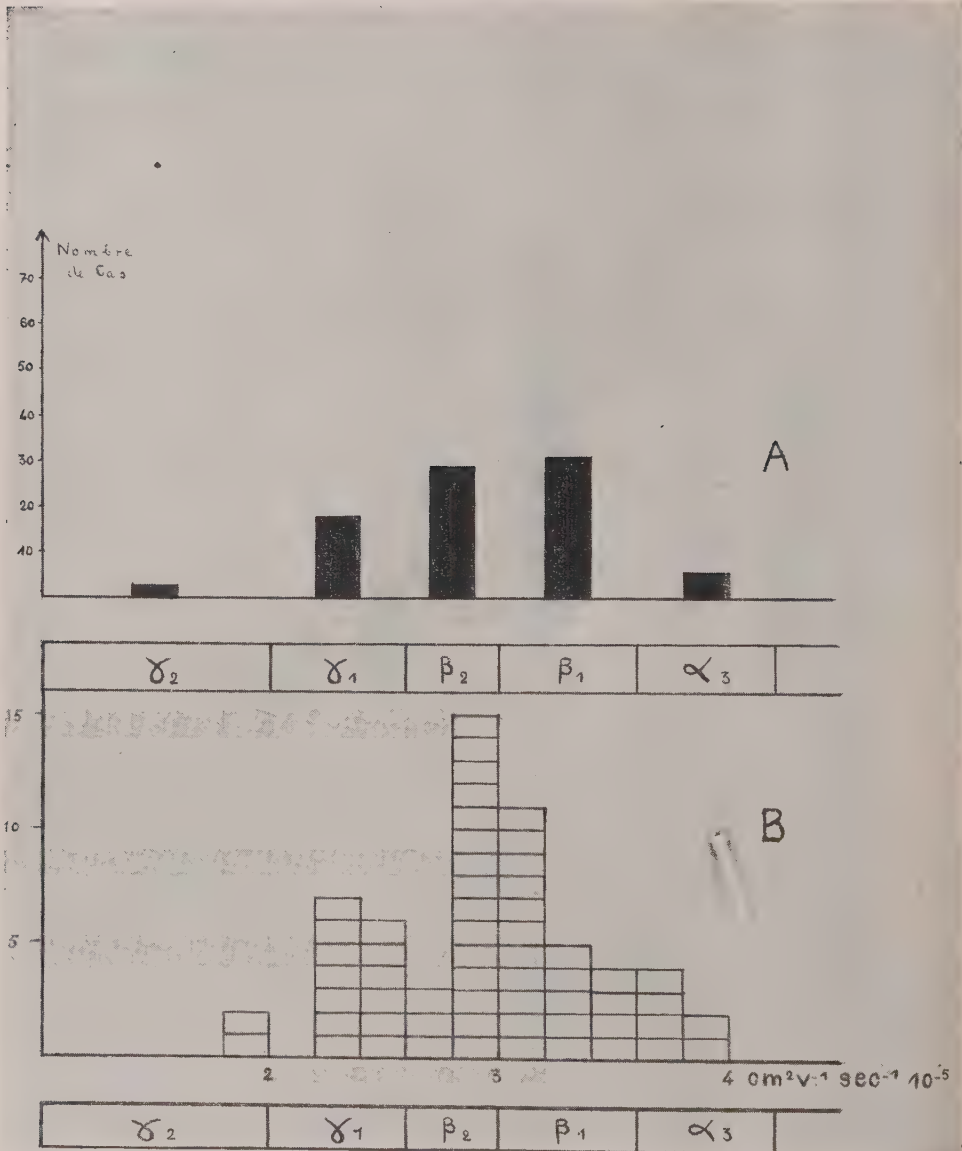
Tableau n° 19



A — Position électrophorétique de la totalité des γ

B — Mobilité en électrophorèse libre

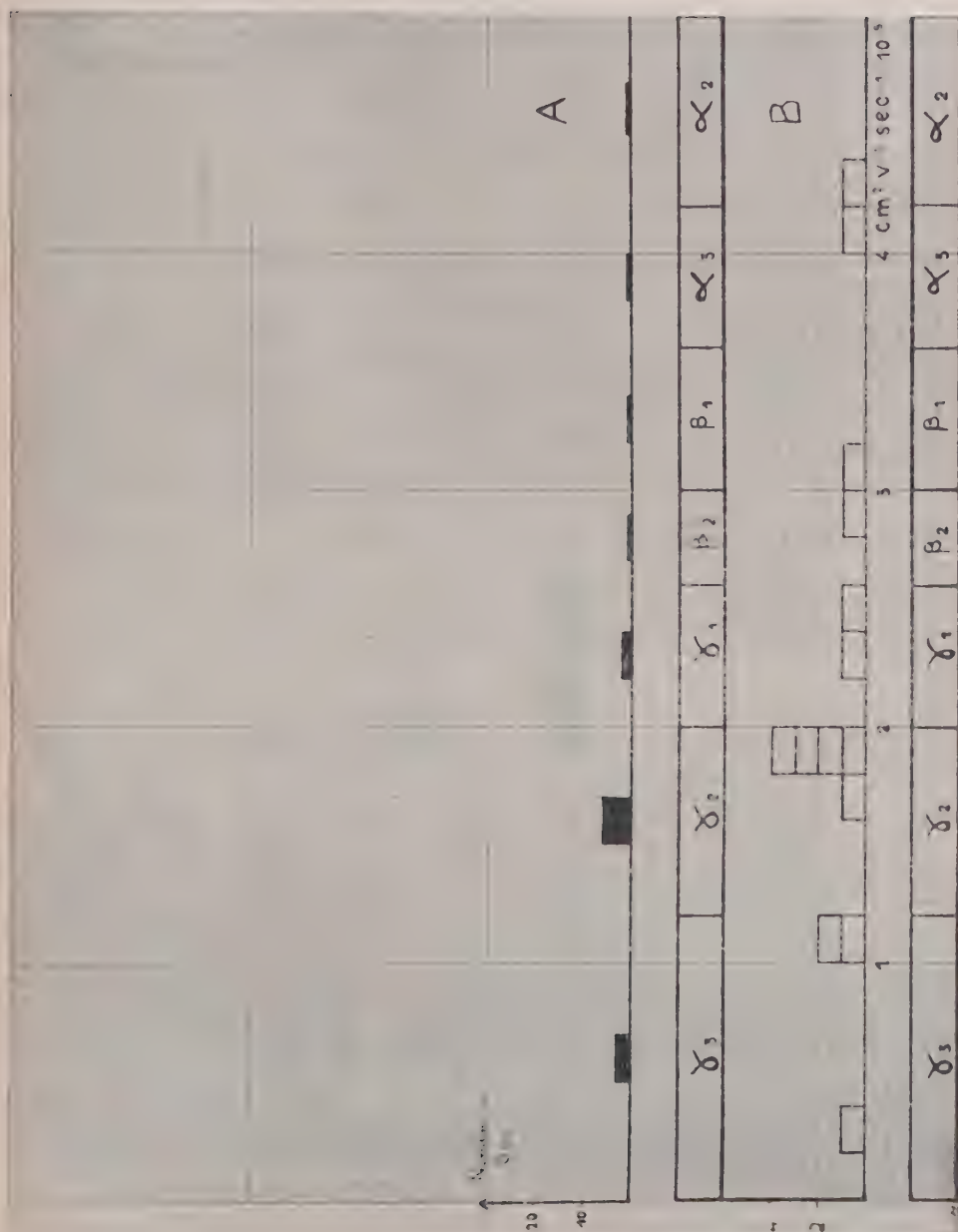
Tableau n° 20



A — Position électrophorétique de la totalité des β_2A

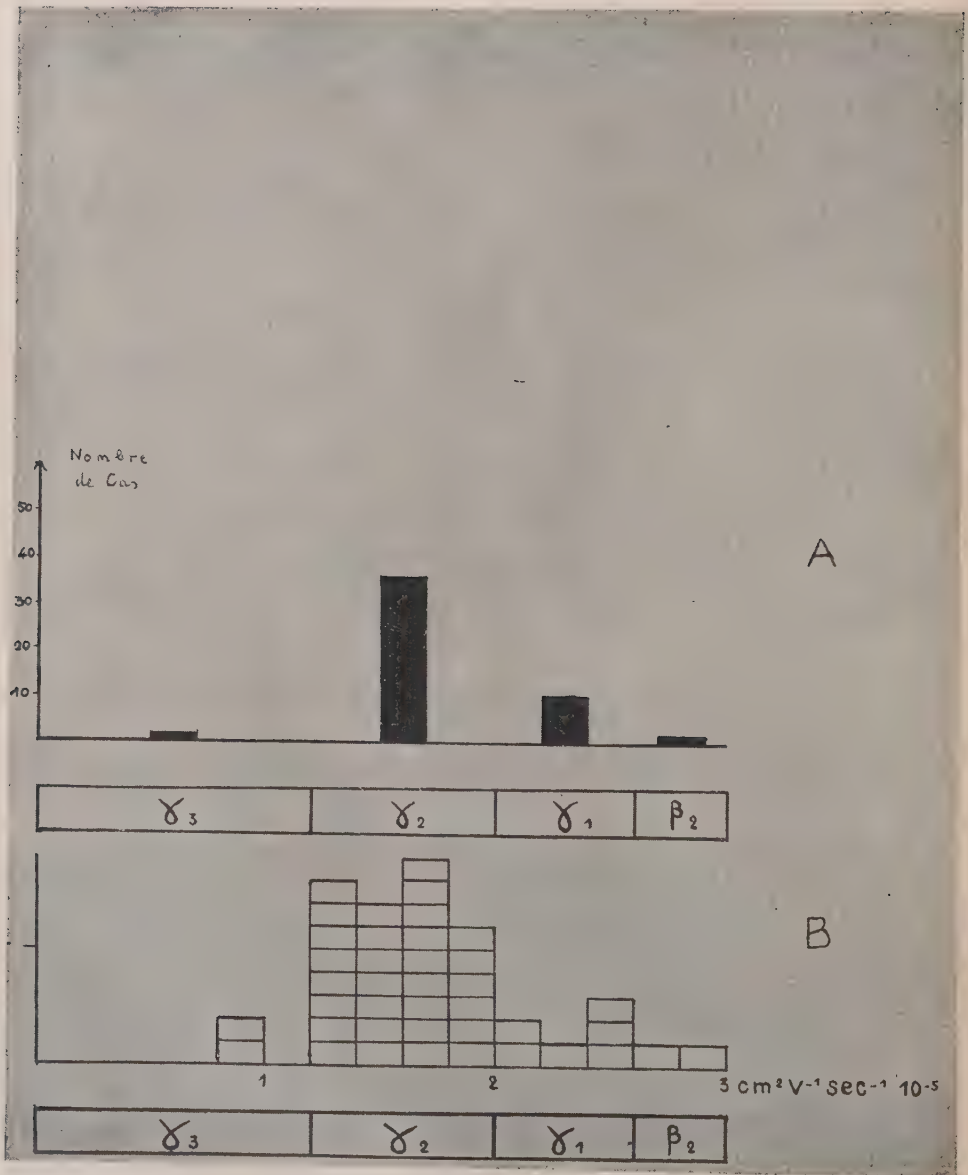
B — Mobilité en électrophorèse libre

Tableau n° 21



A — Position électrophorétique de la totalité des $\gamma\mu$
 B — Mobilité en électrophorèse libre

Tableau n° 22



A — Position électrophorétique de la totalité des $\beta_2\text{M}$

B — Mobilité en électrophorèse libre

L'inspection des figures montre que la mobilité (en $\text{cm}^2 \text{ volt}^{-1} \text{ sec}^{-1} 10^{-5}$) de l'onde anormale est comprise :

- entre 0,45 et 2 pour la majorité des gamma (87/102),
- entre 2,2 et 4 pour la presque totalité des $\beta_2\text{A}$ (57/59),
- elle s'étale entre 0,2 et 4,4 pour l'ensemble des constituants $\gamma\mu$ (14),
- elle se tient entre 1,2 et 2 pour une bonne partie des $\beta_2\text{M}$ (30/40).

B. D'autre part, un certain nombre de sérums ont été examinés *en électrophorèse sur papier et en électrophorèse en gélose* ; les positions que nous avons assignées à chaque constituant sont dérivées du mode de classification adopté par LAURELL (1961). En effet, après électrophorèse sur papier (tampon véronal à pH 8,6) d'un sérum normal, les différentes bandes obtenues après coloration sont rangées par ordre de mobilité décroissante en :

- albumine : $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \beta_1, \beta_2, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$.

La bande α_3 représente la position des paraprotéines dont la mobilité est comprise entre α_2 et β_1 .

La bande γ_2 représente la plus grande partie des gammaglobulines normales.

La bande γ_1 est la zone située entre la bande nette β_2 et la fraction γ_2 dont les limites sont moins définies.

La bande γ_3 représente des constituants très lents.

Au cours du présent travail, nous avons groupé les résultats des mobilités déterminées après électrophorèse sur papier et en gélose, valeurs qui sont toutes relatives, aux résultats obtenus en électrophorèse libre. Ces positions électrophorétiques totales ont été rassemblées pour chacune des catégories immunologiques en une série de tableaux (nos 19 à 22).

La totalité des mobilités électrophorétiques ainsi obtenue figure sur le tableau 23.

Nous pouvons comparer nos résultats avec ceux de LAURELL, qui a examiné l'aspect électrophorétique de 296 dysprotéinémies. Mais cet auteur, au cours de l'électrophorèse sur papier,

TABLEAU N° 23

Type	MOBILITÉ ÉLECTROPHORÉTIQUE							Total
	γ_3	γ_2	γ_1	β_2	β_1	α_3	α_2	
γ_1^u	3	6	2	1	1	1	1	15
β_2A		3	18	29	31	6		87
γ	69	71	21	2				163
β_2M	2	36	10	3				51
Total	74	116	51	35	32	7	1	316

prend en considération les fractions dont la mobilité est intermédiaire entre les bandes déjà définies γ_3 , γ_2 , etc... Néanmoins, si ces valeurs intermédiaires sont assimilées à chaque fois, à la position du constituant le plus lourd, nous arrivons à la distribution suivante :

	γ_3	$\gamma_3-\gamma_2$	γ_2	$\gamma_2-\gamma_1$	γ_1	$\gamma_1-\beta_2$	β_2	$\beta_2-\beta_1$	β_1	α_3	α_2
LAURELL....	27	26	74	44	44	20	39	7	11	2	2
	53		118		64		46		11	2	2
CREYSEL ..	74		116		51		35		32	7	1

La différence réside surtout dans la zone β_1 ; mais il faut bien insister que l'estimation de ces mobilités, après électrophorèse sur papier, n'a pas une valeur absolue, mais traduit de façon commode une position électrophorétique.

Il n'est pas sans intérêt de remarquer que les histogrammes qui traduisent les valeurs de mobilité établies pour les différents types de paraprotéine sérique, évoquent de façon assez frappante la distribution des protéines normales correspondantes au point de vue immunochimique.

IV. MOBILITÉ DES PARAPROTÉINES URINAIRES

Chez 76 dysprotéinémies qui éliminaient une protéine de B.J., nous avons mesuré en *électrophorèse libre* (Tableau n° 24) la mobilité de la protéine de B.J. par rapport à sa catégorie immunochimique.

Une analyse analogue fut pratiquée en électrophorèse sur papier et en gélose pour 103 dysprotéinémies ; le résultat des mobilités appréciées de façon moins exacte est rapporté dans le Tableau n° 26.

Les cas se répartissent ainsi :

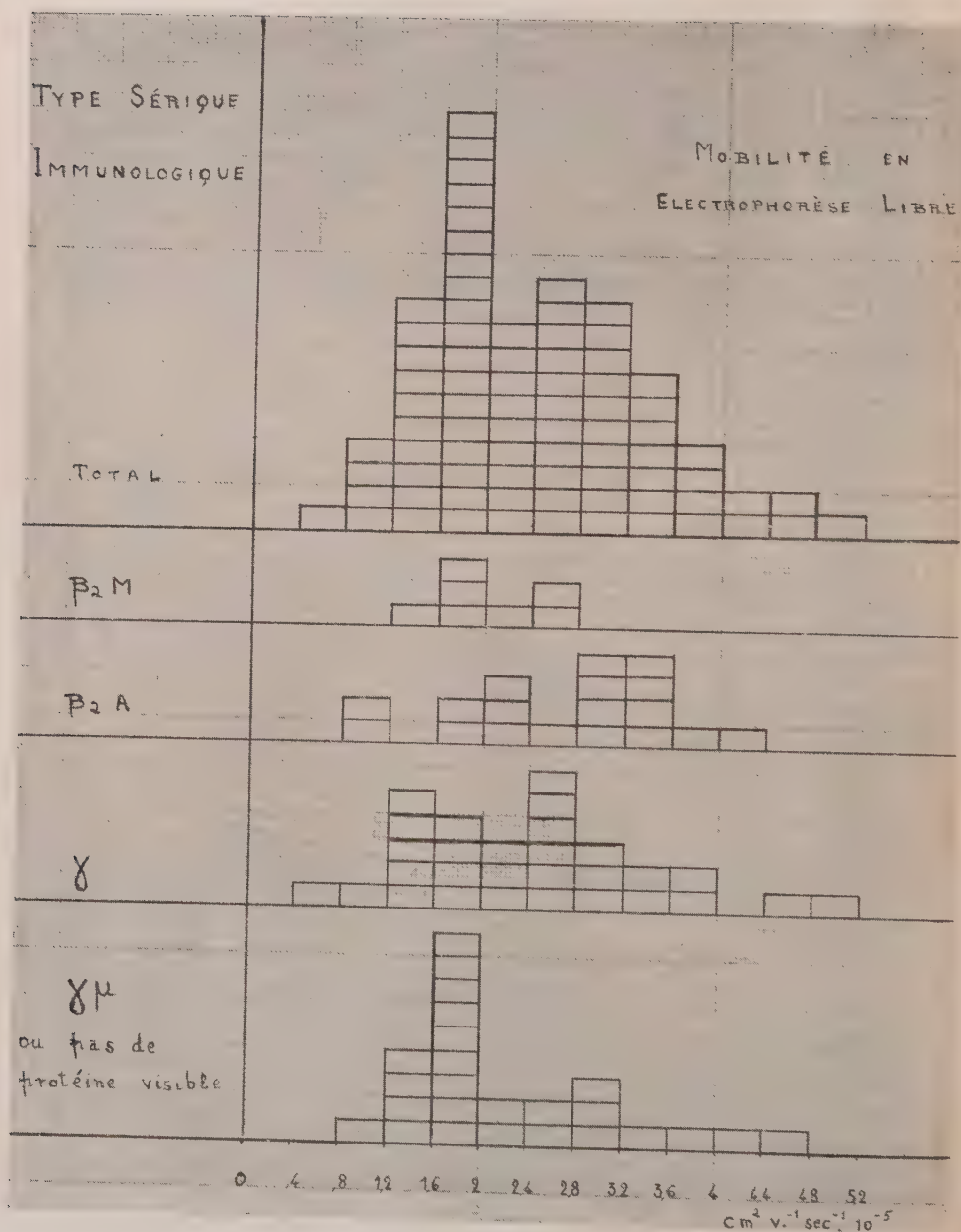
	Electrophorèse libre	Electrophorèse sur papier et en gélose
γ	29	35
β_2A	18	20
$\gamma\mu$ ou pas de paraprotéine visible	25	36
β_2M	7	12
	76	103

Nous avons calculé les moyennes de mobilité et l'écart-type des protéines de B.J. dans les myélomes.

	γ	β_2A	$\gamma\mu$
Nombre	29	18	25
Moyenne	2,448	2,69	2,3
Ecart-type	0,94	0,88	0,94

En somme, en électrophorèse libre, nous n'avons pas trouvé de différence significative des moyennes de mobilité des protéines de B.J. dans les trois types de myélome.

Tableau n° 24



Protéine de B. J. Urinaire.

TABLEAU N° 15

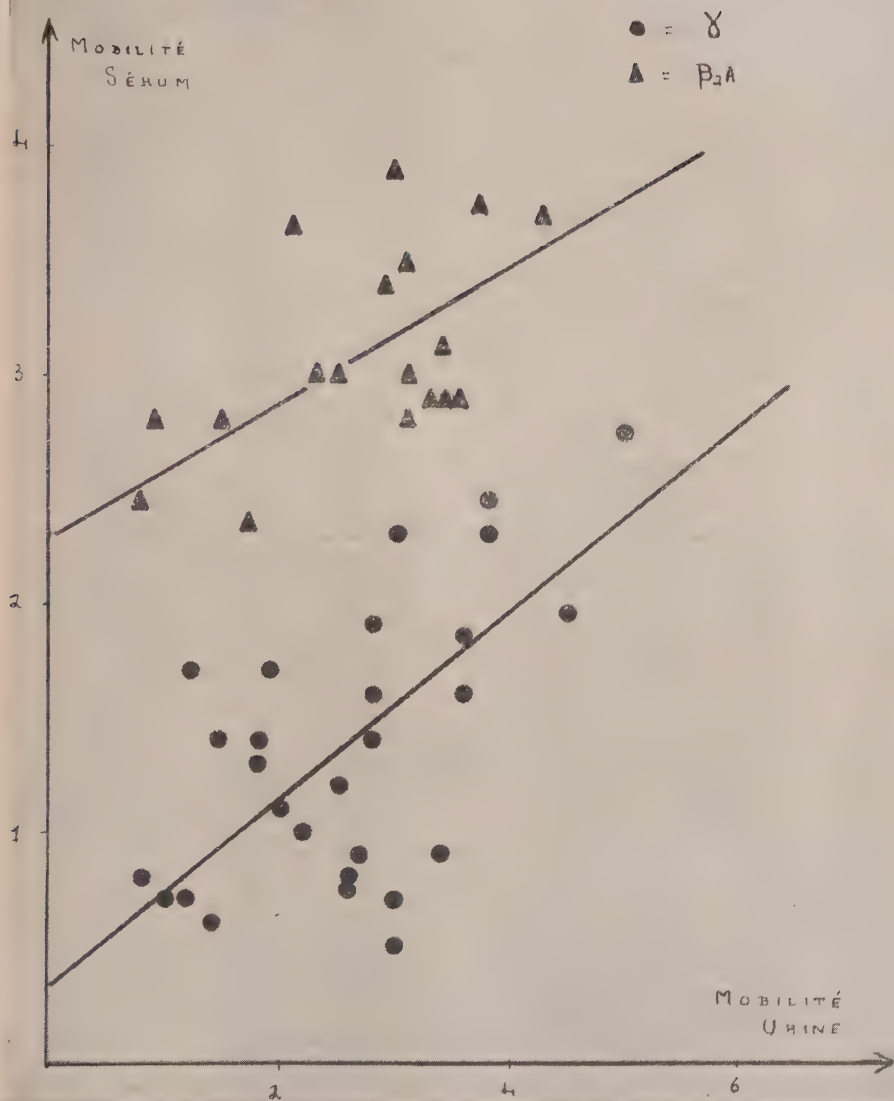
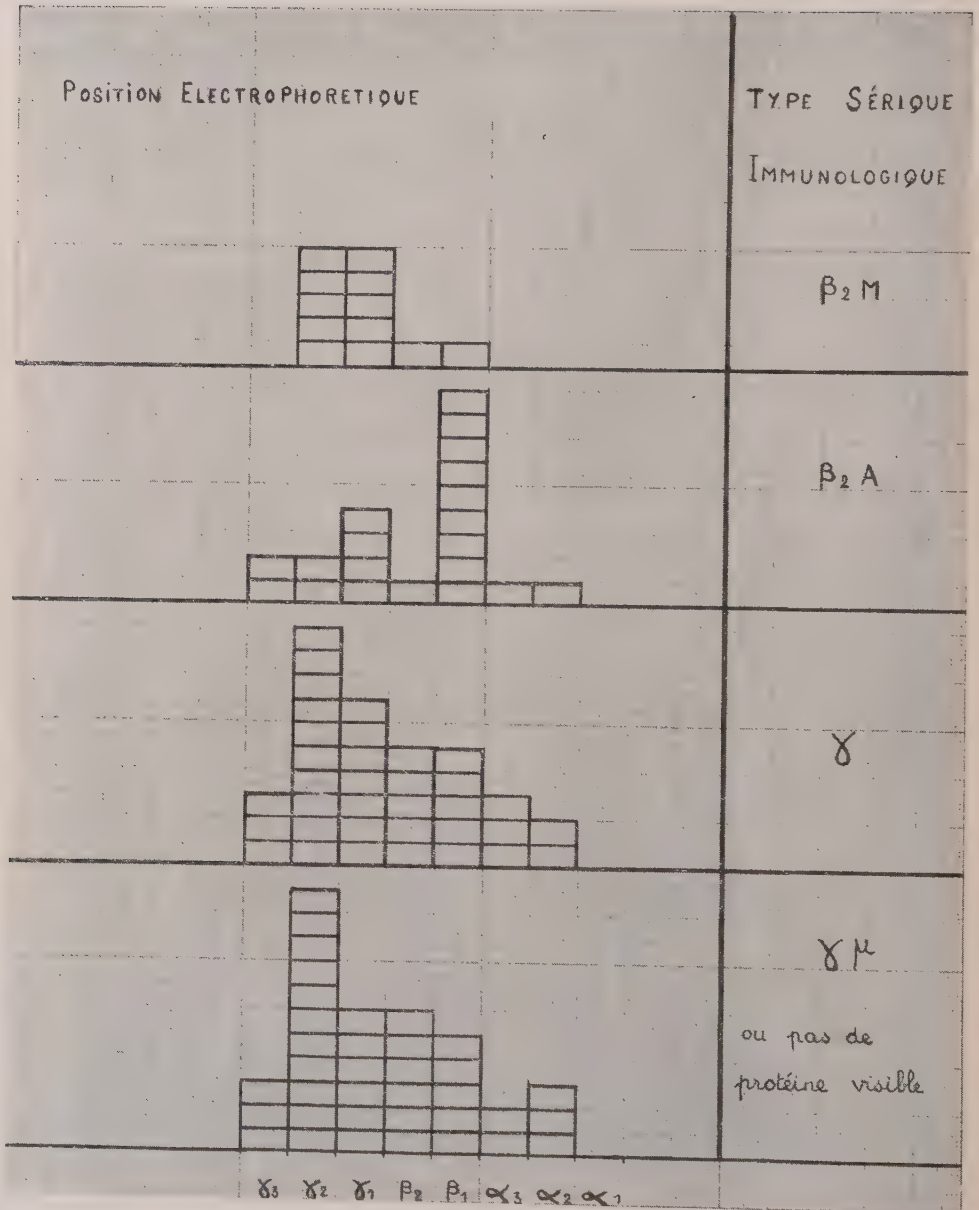


Tableau n° 26



Protéine de D. J. Urinaire.

V. COMPARAISON ENTRE LA MOBILITÉ DES PARAPROTÉINES SÉRIQUES ET DES PARAPROTÉINES URINAIRES

On a étudié la corrélation qui pouvait exister entre la mobilité des paraprotéines dans le sérum et dans les urines. Pour les cas envisagés, pour lesquels on possède les deux données en électrophorèse libre, soit 46 cas, on a une certaine corrélation entre la mobilité électrophorétique urinaire et celle des paraprotéines sériques.

Le coefficient de corrélation calculé a pour valeur 0,34, ce qui, pour le nombre de cas considérés, dépasse légèrement le seuil de 5 %. Mais il apparaît plus justifié d'étudier cette corrélation des mobilités pour les deux groupes séparés de paraprotéines sériques, soit les γ et les β_2A .

En ce qui concerne les myélomes γ , on trouve un coefficient de corrélation de 0,63, ce qui, pour le nombre de cas étudiés (28) correspond à une probabilité supérieure à 1 %.

Pour le groupe des myélomes β_2A (18), le coefficient de corrélation calculé a pour valeur 0,56, ce qui, pour le nombre de cas examinés, donne une probabilité plus proche de 1 % que de 5 %.

Sur le Tableau 25 sont figurées les droites de régression de la mobilité sérique par rapport à la mobilité urinaire.

Il est intéressant de noter cette corrélation qui, compte tenu du fait que les mobilités des protéines de B.J. urinaires sont à peu près identiques en moyenne pour les deux catégories, semble montrer l'influence de la chaîne commune sur le comportement électrophorétique général de la paraprotéine.

CONCLUSIONS

Cette étude porte sur 362 dysprotéinémies, déterminants essentiels dans le myélome et dans la maladie de Waldenström, épiphénomènes dans d'autres affections. Nous disposons ainsi de :

- 268 myélomes,
- 44 maladies de Waldenström,
- 5 réticulo-lymphoses,
- 8 hémopathies aiguës,
- 4 lymphomes malins,
- 12 épithéliomas,
- 21 cas divers.

Ces affections cliniques ont été classées en quatre catégories immunochimiques, à savoir :

— les paraprotéines gamma	173 cas
— les paraprotéines β_2A	96 cas
— les paraprotéines $\gamma\mu$ (micromoléculaires) ...	37 cas
— les paraprotéines β_2M	52 cas

Divers aspects ont été envisagés :

1^o La *prépondérance masculine* atteint une valeur significative dans les *dysprotéinémies* et dans les *myélomes gamma*. Compte tenu de l'importance de l'échantillon étudié, nous n'avons pas trouvé de différences significatives dans la répartition des groupes d'âge et de sexe dans les autres catégories immunochimiques.

La *durée d'évolution* est la même dans les trois types de myélome : on retrouve 50 % de survivants après onze mois d'évolution. La survie s'étale pour une période plus longue dans la maladie de Waldenström.

2° *Le syndrome osseux et les manifestations qui en découlent ont été envisagés.*

- Il existe une opposition nette entre le myélome, quel qu'en soit le type immunologique, où les douleurs et les lésions osseuses sont au premier plan (83,5 %) et la maladie de Waldenström où ces signes sont plus discrets (27,8 %).
- Dans la maladie de Kahler, comme dans celle de Waldenström, le crâne est atteint avec prédilection : 78 % et 63 % respectivement.
- Les troubles neurologiques, conditionnés par l'atteinte plasmocytaire de l'os dans le myélome, sont essentiellement faits de troubles de compressions médullaires (15,2 %) ; l'atteinte cérébrale étant minime (4 %).

3° *Certains aspects hématologiques ont été examinés.*

- L'*anémie* semble plus fréquente dans la maladie de Kahler que dans la macroglobulinémie ; dans le myélome, le pronostic n'est pas lié à l'anémie.
- Au point de vue *cytologique*, le myélome se caractérise par sa prolifération plasmocytaire ; cette prolifération prend une forme lympho-réticulaire dans la maladie de Waldenström.

Il semble exister une certaine corrélation entre l'aspect plasmocytaire et les modifications globuliniques ; c'est le cas du plasmocyte flammé qui évoque le myélome β_2A .

- Les *formes hémorragiques* sont plus fréquentes dans la maladie de Waldenström (38,8 %) que dans la maladie

de Kahler (25,5 %). Des troubles de l'hémostase sans traduction clinique affectent plus volontiers les myélomes gamma que les myélomes bêta. Dans ces dysprotéinémies, les anomalies se traduisent par :

- une thrombopénie (au-dessous de 80 000 plaquettes),
- une baisse de la proconvertine, facteur Stuart,
- des aspects anormaux du thrombélastogramme,
- un trouble de la consommation de prothrombine.

On peut envisager comme hypothèse pathogénique un déficit fonctionnel plaquettaire lié à un mécanisme d'enrobage par la paraprotéine.

4^o Aspects biochimiques.

- Pour l'ensemble des dysprotéinémies, la *cholestérolémie* est de 1,74 g/l, donc une valeur plutôt basse.
- La fréquence de la *protéinurie* est significativement moins élevée dans la maladie de Waldenström (51 à 53 %) que dans le myélome (67 à 78 %), où les deux types gamma et bêta offrent des chiffres superposables.
- Mais quand la protéinurie est présente, la fréquence de la protéine de Bence-Jones est à peu près équivalente dans le myélome (61 % dans les deux types) et dans la maladie de Waldenström (58,8 %).
- Les mobilités des paraprotéines sériques et urinaires ont été mesurées en électrophorèse libre d'une part, et évaluées d'autre part en électrophorèse sur papier et en gélose.

En électrophorèse libre, la mobilité ($\text{cm}^2 \cdot \text{volt}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot 10^{-5}$) de l'onde anormale est comprise :

- entre 0,45 et 2 pour la majorité des gamma (87/102),
- entre 2,2 et 4 pour la presque totalité des β_2A (57/59),
- elle s'étale entre 0,2 et 4,4 pour l'ensemble des $\gamma\mu$ (14),
- elle se tient entre 1,2 et 2 pour une bonne partie des β_2M (30/40).

- Pour les groupes gamma et bêta, il existe une certaine corrélation, en électrophorèse libre, entre la mobilité des paraprotéines sériques et celle des paraprotéines urinaires.
- Il n'a pas été retrouvé de différence significative des moyennes de mobilité des protéines de Bence-Jones dans les différentes catégories immunologiques.

Vu, LE DOYEN : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
F. CIER. Pr P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 22 Avril 1964.

LE RECTEUR. PRÉSIDENT DU CONSEIL
DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRÉ R., DREYFUS B., JACOB S., LEY G. — Sur les formes hémorragiques des myélomes. *Rev. Hémat.*, **7**, 296, 1952.
- APITZ K. — Die Paraproteinosen. *Virchow's Arch. pathol. An. u. Physiol.*, **306**, 631, 1940.
- BAYNE-JONES S., WILDON D. W. — Immunological reactions of Bence-Jones proteins. *Bull. John Hopkins Hosp.*, **33**, 37-43, 1922 ; **33**, 119-125, 1922.
- BAYRD E. D. — Bone marrow on sternal aspiration in multiple myeloma. *Blood*, **3**, 987, 1948.
- BAYRD E. D. — Sustained remission in myeloma. *Blood*, **10**, 662, 1955.
- BAYRD E. D., HECK. — Multiple Myeloma. A review of 83 proven cases. *J.A.M.A.*, **133**, 147, 1947.
- BEHRMANN V. G., HARTMANN F. W. — Studies on capillary resistance after intravenous infusions. *Fed. Proc.*, **13**, 10, 1954 ; **14**, 11, 1955.
- BERNARD J., INCAMAN S., ZARA M., CRISTOL D. — La dysglobulinémie maligne hémorragique. *Rev. Hémat.*, **7**, 264, 1952.
- BERTOYE H. — Contribution à l'étude de la maladie de Bence-Jones. *Rev. de Méd.*, **24**, 257, 1904.
- BESSIS M., SCEBAT L. — Etude des cellules de la série plasmocytaire. Etude cytologique du myélome. *Rev. Hémat.*, **1**, 447, 1946.
- BESSIS M. — *Traité de cytologie sanguine*. Masson et C^{ie}, édit., 1954.
- BING J., PLUM P. — Serum proteins in leucopenia (Contribution on question about place of formation of serum proteins). *Acta Med. Scand.*, **92**, 415, 1937.
- BOTHIER F. — *La macroglobulinémie essentielle ou maladie de Waldenström. (A propos de 21 observations.)* Thèse, Lyon, 1961.
- BOULET P., MIROUZE J., BARJON P. — Etude *in vitro* de l'action d'une macroglobuline sur le complexe prothrombinique. *Rev. Fr. Et. Cl. Biol.*, **6**, 811, 1961.
- BOUSSER J., VERNANT P. — Les maladies de Kahler sans manifestations osseuses cliniques. *Sang*, **21**, 28, 1950.
- BRAUNSTEINER H., FELLINGER K., PAKESCH F. — Demonstration of a cytoplasmic structure in plasma cells. *Blood*, **8**, 916, 1953.
- BURTIN P., HARTMANN L., HEREMANS J., SCHEIDEGGER J. J., WESTENDORP-BOERMA F., WIEME R., WUNDERLY Ch., FAUVERT R., GRABAR P. — Etudes immunochimiques et immunoélectrophorétiques des macroglobulinémies. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, **2**, 5, 1957.

- CARSON C. P., ACKERMAN L. V., MALTBY J. D. — Plasma cell myeloma. A clinical, pathological and roentgenologic review of 90 cases. *Amer. J. Clin. Path.*, **25**, 849, 1955.
- CHADBOURN W. A., ZINEMANN H. M. — Serum electrophoretic pattern and morphology of myeloma cells. *Blood*, **10**, 1109, 1955.
- CHARVILLAT L. — *Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotidémies malignes*. Thèse, Lyon, 1955.
- CLARKE E. — Cranial and Intracranial Myelomas. *Brain*, **77**, 61, 1954.
- CREYSSSEL R., CHARVILLAT L., MOREL P., MATRAY F., DE MENDE S., CROIZAT P. — Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies malignes. *Rev. Lyon. Méd.*, **5**, 129, 1956.
- CREYSSSEL R., MOREL P., VIEUX R., PICHAT (M^{lle}), CROIZAT P. — L'électrophorèse du sérum dans les hémopathies malignes (187 observations). *Rev. Lyon. Méd.*, **5**, 99, 1956.
- CREYSSSEL R., MOREL P., FAYOLLE J., CARRAZ M., COULON. — Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström. (A propos de 8 observations). *Pathol. Biol.*, **5**, 2060, 1957.
- CREYSSSEL R., FINE J.-M., MOREL P. — Dysprotéinémies à caractères biochimiques atypiques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **74**, 895, 1958.
- CREYSSSEL R., FINE J.-M. — Application de l'électrophorèse en gel d'amidon à l'étude des anomalies sériques du myélome multiple et de la macroglobulinémie. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, **3**, 948, 1958.
- CREYSSSEL R., FINE J.-M., MOREL P. — Etude biochimique de quelques formes atypiques de dysprotéinémies. *Rev. Hémat.*, **14**, 238, 1959.
- CREYSSSEL R., FINE J.-M. — Etude immunochimique des protéinuries de la macroglobulinémie de Waldenström. *Rev. Fr. Et. Cl. Biol.*, **7**, 748, 1962.
- CRISTOL D., MAZABRAUD A. — Les lésions élémentaires de l'os dans le myélome. *Presse Méd.*, **69**, 1452, 1961.
- CURLETT R. — *Citomorphologia e funzione del plasmocita*. Omnia Medica, ed., Pisa, 1953.
- DAVIDSON C., BALSER B. H. — Myeloma and its neural complications. *Arch. Surg.*, **35**, 913, 1937.
- DAVIDSON I., STERN K. — Thrombocytopenia in rabbits treated with P.V.P. *Fed. Proc.*, **13**, 426, 1954.
- DHERS, GALLOIS, MANUEL, METAIS, CREYSSSEL. — Encéphalopathie et macroglobulinorachie au cours de l'évolution d'une maladie de Waldenström. *Lyon Méd.*, **43**, 825, 1961.
- DI GUGLIELMO R. — *I Plasmocitomi*. Abruzzini, ed., Roma, 1955.
- DUBOIS-FERRIÈRE H. — La genèse et la fonction des plasmocytes. *Sang*, **19**, 574, 1948.
- DUBOIS-FERRIÈRE H. — Le plasmocyte. Morphologie et physiologie normales et pathologiques. *Actualités hématol.*, 1^{re} série, 1951.

- EYGNONNET J.-P. — *Les anticoagulants circulants dans la maladie de Kahler*. Thèse, Lyon, 1960.
- FAHEY J.-L. — Heterogeneity of myeloma proteins. *J. Clin. Invest.*, **42**, 111, 1963.
- FAUVERT R. — Conception d'ensemble des dysprotéïnémies. Valeur d'orientation des signes cliniques et biologiques usuels. *Ann. Biol. Clin.*, **20**, 829, 1962.
- FAVRE-GILLY J. — Les anticoagulants spontanés dans le myélome. *A paraître A paraître dans « Hémostase »*, 1964.
- FAYOLLE J. — *Les plasmocytoses malignes dermatropes*. Thèse, Lyon, 1955.
- FEISSLY R., LUDIN H. — Microscopie par contrastes de phases. Application à l'hématologie. *Rev. Hémat.*, **4**, 481, 1949.
- FERRIMAN D. G., ANDERSON A. G. — Macroglobulinemia of Waldenström. *Brit. Med. J.*, **402**, 4989, 1956.
- FINE J.-M. — Les macroglobulines sériques et la maladie de Waldenström. *Ann. Biol. Clin.*, **20**, 891, 1962.
- FIERE H. — *Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström. (A propos de 8 observations)*. Thèse, Lyon, 1957.
- FOORD A. — Hyperproteinemia, autohemagglutination, renal insufficiency and abnormal bleeding in multiple myeloma. *Ann. Int. Med.*, **8**, 1071, 1935.
- FRANKLIN E. G., HOLMAN H. R., MULLER-EBERHARD H. J., KUNKEL H. G. — An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.*, **105**, 425, 1957.
- FRUHLING L., MANGENEY L., CHADLI A. — Un cas de myélome multiple de type cytologique inhabituel. Sarcome myéloblastique multiple du squelette. *Sang*, **29**, 56, 1958.
- GARCIN R., MALLARMÉ J., RONDOT P. — Névrites dysglobulinémiques. *Presse Méd.*, **70**, 111, 1962.
- GELIN G. — Myélomes atypiques. *Sem. Hôp. Paris*, **28**, 1256, 1952.
- GELIN G., LÉVY G. — Myélome à cellules de Mott. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **66**, 1485, 1950.
- GESCHIKTER C. F., COPELAND G. L. — Multiple myeloma. *Arch. Surg.*, **16**, 807, 1928.
- GERMAIN D. — *Le myélogramme de l'enfant au cours du R.A.A. et d'états infectieux voisins. Valeur sémiologique de la plasmocytose médullaire*. Thèse, Lyon, 1957.
- GRABAR P., FAUVERT R., BURTIN P., HARTMANN L. — Etudes sur les protéines du myélome. *Rev. Fr. Et. Cl. Biol.*, **1**, 175, 1956.
- GRABAR P., BURTIN P. — *Analyse immuno-électrophorétique*. Masson et C^{ie}, édit., 1960.
- GROULADE J. — *Electrophorèse sur papier*. Allier, édit., Grenoble, 1961.

- GUICHARD A., CREYSSSEL R., ALEX R., STERLIN M., ROCHAT M. — Myélome osseux multiple à forme cérébrale pure avec dysglobulinorachie. *Presse Méd.*, **71**, 996, 1963.
- HANAOKA M. — Vacuoles endoplasmiques, centrosomes et corps de Golgi de différentes cellules voisines à l'état vivant. Etudes en contraste de phase. *Rev. Hémat.*, **12**, 148, 1957.
- HEISER S., SCHWARTZMAN J.-J. — Variations in the roentgen appearance of the skeletal system in myeloma. *Radiology*, **58**, 170, 1952.
- HENSTELL H. H., KLIGERMAN M. — A new theorg of interference with the clotting mechanism : the complexing of euglobin with factor V, factor VII and prothrombin. *Ann. Int. Med.*, **49**, 371, 1958.
- HENSTELL H. H. — Globulin and blood clotting. *Lancet*, **2**, 829, 1961.
- HEREMANS J. — *Les globulines sériques du système Gamma*. Masson et C^{ie}, édit., 1961.
- JAMES T. N., MONTOM R. W., REBUCK J. W. — Thrombocytopenia and abnormal bleeding in multiple myeloma. *Ann. Int. Med.*, **39**, 1281, 1953.
- KAPPELER R., KREBS A., RIVA G. — Klinik der makroglobulinämie Waldenström. *Helv. Med. Acta*, **25**, 54, 1958.
- KEKWICK R. A. — Serum proteins in multiple myeloma. *Biochem J.*, **34**, 1248, 1940.
- LARRIERU M. J., BEAUMONT J. L., CAEN J., SELIGMANN M., BERNARD J. — Inhibition de la conversion du fibrinogène au cours du myélome. *Rev. Fr. Et. Cl. Biol.*, **3**, 617, 1958.
- LAURELL C. B. — Paper electrophoretic pattern after protein staining : dans *Studies on « abnormal » serum globulins (M-components) in myeloma, macroglobulinemia and related diseases*, chap. I, p. 9, Lund, 1961.
- LAURELL C. B. — Mobilities of M-components in starch gel electrophoresis : dans *Studies on « abnormal » serum globulins (M-components) in myeloma, macroglobulinemia and related diseases*, chap. 2, p. 17, Lund, 1961.
- LEBON J., MESSERSCHMITT J., AMOUYAL J. — Fréquence du myélome multiple. *Presse Méd.*, **63**, 1640, 1955.
- LEY G. — *Contribution à l'étude des formes hémorragiques des myélomes et de leur relation avec les modifications protidiques*. Thèse, Paris, 1962.
- LIÈVRE J.-A., CAMUS J.-P., LÉVY R., BADIN J., BESSIS M., TESSIER F. — Myélome à globuline cristallisable. Etude physico-chimique et microscopie électronique. *N. Rev. Fr. Hémat.*, **1**, 23, 1961.
- LONG L. A., RIOPELLE J. L., FRANCŒUR M., PARC A., POIRIER P., GEORGESCO M., COLPRON G. — Macroglobulinaemia. Effect of macroglobulins in prothrombin conversion acceleration. *Canad. Med. Ass. J.*, **73**, 726, 1955.
- LUSCHER E., LABHART A. — Blutgerinnungstoren durch Betagammaglobuline. Zur Kenntis der Gerinnungstorungen durch Körper eigene Antikoagulantien. *Schweiz. Med. Wschr.*, **79**, 598, 1949.

- LUSCHER E., LABHART A., UEKLINGER E. — Blutgerinnungsstörungen durch körpereigenen Antikoagulation bei Hyperglobulinämie. *Helv. Med. Acta*, **16**, 283, 1949.
- MAGNUS-LÉVY A. — Multiple myeloma. *Acta Med. Scand.*, **95**, 217, 1938.
- MANUEL Y. — *Le liquide sous-rétinien dans le décollement de la rétine. Etude électrophorétique*. Thèse, Lyon, 1961.
- MALLARMÉ J., FAUVERT R., HARTMANN L., ORCEL L. — Etude clinique et hématologique de la maladie de Kahler. *Rev. Praticien*, **9**, 1721, 1959.
- MARCHAL G., MALLET L. — La plasmocytose cancéreuse. *Sang*, **19**, 457, 1948.
- MARCHAL G., MALLET L. — Corrélations entre les myélomes multiples et les métastases ostéomédullaires des cancers. *Rev. Hémat.*, **3**, 363, 1948.
- MARCHAL G., MALLET L., ISAL P., MARLAND. — Myélome multiple des os associé à un cancer de la prostate. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **19**, 609, 1948.
- MARCHAL G., MALLET L. — Conceptions actuelles sur le myélome multiple des os. *Le Sang*, **21**, 1-28, 1950.
- MARCHAL G., DUHAMEL G. — Aspects cliniques et radiologiques des lésions osseuses du myélome. *Le Sang*, **31**, 97, 1960.
- MÉNACHE D. — Action des macroglobulines de la maladie de Waldenström sur la coagulation. Etudes *in vitro*. *Le Sang*, **31**, 529, 1960.
- MICHON P., STREIFF F. — *Macroglobulinémie de Waldenström*. Masson et C^{ie}, édit., 1959.
- MICHON P., RAUBER G., LARCAN A., STREIFF F. — Le rein de la macroglobulinémie de Waldenström. *Presse Méd.*, **67**, 1267, 1959.
- MOREL P. — Les réactions médullaires au cours des processus néoplasiques. *J. Méd. Lyon*, **28**, 477, 1947.
- MOREL P. — Plasmocytes et pseudoplasmodocytes médullaires dans les néoplasmes. *Le Sang*, **20**, 602, 1949.
- MOREL P., BRETIN P. — *Le myélogramme dans les cancers*. Annequin, édit., Lyon, 1952.
- MOREL P. — *La cytologie de la moelle osseuse*. Edition: du Lama, Lyon.
- NILSSON I. M., WENCKERT A. — Hyperglobulinaemia as cause of hemophilia-like disease. *Blood*, **8**, 1067, 1953.
- OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D. — *Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines*. Masson et C^{ie}, édit., 1961.
- ORTEGA L. G., MELLORS M. D. — Cellular sites of formation of gamma globulins. *J. Exper. Med.*, **106**, 627, 1957.
- OSSERMANN E. F., PUTNAM F. W., KABAT E. A. — Multiple myeloma. Current clinical and chemical concepts. *Am. J. Med.*, **23**, 283, 1957.
- OSSERMANN E. F., GELLHORN A. — A postulated protein link between multiple myeloma and the lymphomas. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, **2**, 38, 1955.

- PACHTER M. R., JOHNSON S. A., NEBLETT T. R., TRUANT J. P. — Bleeding, platelets and macroglobulinemia. *Am. J. Clin. Path.*, **31**, 467, 1959.
- PACHTER M. R., JOHNSON S. A., BASINSKI D. H. — The effect of macroglobulins and their dissociation units on release of platelet factor 3. *Thromb. Diath. Haem.*, **3**, 501, 1959.
- PALIARD P. — *Contribution à l'étude de l'anémie des cirrhoses alcooliques*. Thèse, Lyon, 1961.
- PEARSE A. G. — The nature of Russel bodies and Kurloff bodies. Observations on the cytochemistry of plasma cells and reticulum cells. *J. Clin. Path.*, **2**, 81, 1949.
- PEDERSEN K. O. — *Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions*. Almqvist e Wiksells, ed., Upsala, 1945.
- POTTER M. — Plasma cell neoplasia in a single host : a mosaic of different protein-producing cell types. *J. Exper. Med.*, **115**, 339, 1962.
- PUDLAK P., VORLOVA Z. — Coagulation changes in multiple myeloma. *9th Congress European Soc. Haemat. Abstracts of Papers*, p. 288, Lisbon, 1963.
- PUTNAM F. W. — *Abnormal Serum Globulins* ; dans « *The Plasma Proteins* », vol. 2, p. 346, 1960. Ed., Academic Press, New York.
- RATNOFF O. D. — Delayed blood coagulation in multiple myeloma. *J. Clin. Invest.*, **32**, 596, 1953.
- REVOL L., CREYSSEL R., MOREL P., GAUTHIER. — Deux cas de macroglobulinémies de Waldenström. *Lyon Méd.*, **196**, 533, 1956.
- RICHARD G. — *L'hétérogénéité des protéines myélomateuses de type β_2A : étude sur D.E.A.E.-cellulose*. Thèse, Lyon, 1963.
- SELIGMANN M., ALAIS, BERNARD J. — Analyse immunoélectrophorétique du sérum de 100 malades atteints de leucose. *Rev. Fr. Et. Cl. Biol.*, **4**, 901, 1959.
- SCHEIDEGGER J.-J. — Une microméthode de l'immuno-électrophorèse. *Int. Arch. Allergy*, **7**, 103, 1955.
- SCHNEIDER M., MAZABRAUD M. — Les signes révélateurs du myélome et leur fréquence relative. *Rev. du Rhum. et mal. ostéo-articulaires*, **27**, 660, 1959.
- SHAPIRO S., ROSS V., MOORE M. — A viscous protein obtained in large amount from the serum of a patient with multiple myeloma. *J. Clin. Invest.*, **22**, 137, 1943.
- SNAPPER J., TURNER L. B., MOSKOVITZ. — Multiple Myeloma. Grune and Stratton, New York, 1953.
- STICK M.H., SWILLER A.J., MORRISON M. - The "grape-cell" of multiple myeloma. *Am. J. Clin. Path.*, **25**, 601, 1955.
- THIERY J.-P. — Etude sur le plasmocyte à l'état vivant. I. L'ergastoplasme des plasmocytes à l'état vivant. *Rev. Hémat.*, **10**, 745, 1955.
- THIERY J.-P. — Etude sur le plasmocyte à l'état vivant. II. Excrétion des vacuoles d'origine nucléaire. *Rev. Hémat.*, **12**, 211, 1957.

- THIERY J.-P. — Etude sur le plasmocyte en contraste de phase et en microscopie électronique. III. Plasmocytes à corps de Russell et à cristaux. *Rev. Hémat.*, **13**, 61, 1958.
- THIERY J.-P. — *Microcinematographic contributions to the study of plasma cells. Cellular Aspects of immunity*. Ciba Foundation Symposium. Ed., Churchill, 1960.
- VALDIGUIÉ P. — Contribution à l'étude des protéines myélomateuses. Thèse Toulouse 1962.
- VIALA J.-J., THOUVEREZ J.-P., REVOL L., CROIZAT P. — Etude de la coagulation du sang au cours des dysprotéinémies (myélomes et madiés de Waldenström). A propos de 48 observations. *A paraître : « Hémostase »*, 1964.
- WALDENSTRÖM J. — Incipient myelomatosis or « essential » hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome? *Acta Med. Scand.*, **117**, 216, 1944.
- WALDENSTRÖM J. — Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie. *Schweiz. Med. Wschr.*, **78**, 927, 1948.
- WALDENSTRÖM J. — Macroglobulinémie. 6^e Congrès Europ. Soc. Hémat., Copenhague, 1957.
- WALDENSTRÖM J. — Macroglobulinemia. *Acta Haematol.*, **20**, 33, 1958.
- WALDENSTRÖM J. — *Clinical diagnosis and Biochemical findings in material of 296 sera with M-type, narrow gamma-globulins ; in « Studies on « abnormal » serum globulins (M-component) in myeloma, macroglobulinemia and related diseases »*. Lund, 1961.
- WASSERMAN L. R., GELIN G., LEE A. — Aspects cliniques et morphologiques de la macroglobulinémie de Waldenström. *Le Sang*, **29**, 633, 1959.
- WINTROBE M. M., BUELL M. V. — Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. *Bull. J. Hopkins Hosp.*, **52**, 156, 1933.
- WORMS R., BERNARD-DREYFUS. — Plasmocytose sanguine des accidents sériques. *Presse Méd.*, **61**, 2, 1953.
- WUHRMANN F. — Ueber das coma paraproteinemium bei myelomen und makroglobulinämien. *Schweiz. Med. Wschr.*, **86**, 623, 1956.
- ZLOTNICK A. — The « morular cell » and the « grape cell » in bone-marrow and peripheral blood. *Blood*, **11**, 1140, 1956.
- ZLOTNICK A., GERICHTER C. B., NIR I. Experimental production of « grape cells » and their relation to the serum gamma-globulins and seromucoids. *Blood*, **14**, 564, 1959.
- ZOLLINGER H. U. — Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. *Helv. Med. Acta*, **25**, 153, 1958.

